

**Aus der Medizinischen Klinik IV,
Klinische Medizin der Medizinischen Fakultät
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar**

**Anwendung der segmentalen kontinuierlichen
Unterschenkel-Bioimpedanz-Spektroskopie
zur Einstellung des enddialytischen Zielgewichtes bei Hämodialyse-Patienten**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2011**

vorgelegt von

Stephan Günther Müller

geb. am 07.07.1980 in Rodewisch

Meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

I	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
1	ZUSAMMENFASSUNG	12
2	EINLEITUNG	14
2.1	DEFINITIONEN DES BEGRIFFES „TROCKENGEWICHT“	14
2.2	METHODEN ZUR BESTIMMUNG DES TROCKENGEWICHTES BEI DIALYSEPATIENTEN	17
2.2.1	DIE KLINISCHE UNTERSUCHUNG	17
2.2.2	DIE BESTIMMUNG NATRIURETISCHER PEPTIDE IM SERUM	18
2.2.3	DIE BESTIMMUNG DES DIAMETER DER VENA CAVA INFERIOR	19
2.2.4	DIE BIOELEKTRISCHE IMPEDANZANALYSE (BIA)	21
2.2.5	DIE SINGLE-FREQUENZ BIOIMPEDANZANALYSE (SF-BIA)	21
2.2.6	DIE MULTIFREQUENZ-BIOIMPEDANZSPEKTROSKOPIE (MF-BIS)	22
2.2.7	DIE DIREKTE MESSUNG DES IMPEDANZVEKTORS – DER RXC-GRAPH	22
2.3	FOLGEN UNZUREICHENDER TROCKENGEWICHTSABSCHÄTZUNG	23
2.3.1	BLUTHOCHDRUCK / HYPERTENSION	24
2.3.2	LINKSHERZHYPERTROPHIE UND HERZINSUFFIZIENZ	25
2.3.3	HYPOVOLÄMIE / HYPOVOLÄMISCHE ZUSTÄNDE	27
2.4	PHYSIOLOGISCHE UND PHYSIKALISCHE GRUNDLAGEN DER BIOIMPEDANZ	27
2.4.1	PHYSIKALISCHE GRUNDLAGEN DER BIOIMPEDANZTECHNOLOGIE	27
2.4.2	BIOLOGISCHE GEWEBE IM WECHSELSTROMKREIS	29
2.5	ZIELSETZUNG DER STUDIE UND HYPOTHESEN	32
3	MATERIAL UND METHODEN	33
3.1	STUDIENDESIGN UND STUDIENZIEL	33
3.2	STUDIENABLAUF UND STUDIENPROTOKOLL	34
3.3	PROBANDEN	35
3.4	VERWENDETE GERÄTE UND MATERIALIEN	38
3.5	DURCHFÜHRUNG DER CBIS-MESSUNG	39
3.5.1	GEWICHTSBESTIMMUNG	39
3.5.2	ANBRINGEN DER ELEKTRODEN	39
3.5.3	MESSUNG DES UNTERSCHENKELUMFANGES	40
3.6	METHODEN	40
3.6.1	PRINZIPIEN DER KONTINUIERLICHEN SEGMENTALEN BIOIMPEDANZSPEKTROSKOPIE AM UNTERSCHENKEL (CBIS)	40
3.6.2	KONTINUIERLICHE BLUTDRUCKMESSUNGEN	47
3.6.3	BLUTVOLUMEN-MONITORING (BVM)	47
3.6.4	DIE DURCHFÜHRUNG DER SINGLE FREQUENZ-BIOIMPEDANZANALYSE (SF-BIA)	48

3.6.5	DIE BESTIMMUNG DES NT-PRO BNP IM SERUM	48
3.6.6	MESSUNG DES VENA CAVA DIAMETERS	48
3.6.7	ELEKTROKARDIOGRAFIE (EKG)	49
3.6.8	DOSEN DER ANTIHYPERTENSIVEN MEDIKATION, DIURETIKA UND ERYTHROPOIETIN-DERIVATEN	49
3.6.9	KARDIALES MRT	49
3.6.10	STATISTIK	51
4	ERGEBNISSE	52
4.1	TROCKENGEWICHTE UND RESISTIVITÄT	52
4.1.1	TROCKENGEWICHTSSCHÄTZUNGEN	52
4.1.2	SYMPTOMGEWICHT	54
4.1.3	WIDERSTANDSWERTE (RESISTIVITÄT)	56
4.1.4	REPRODUZIERBARKEIT DER C-BIS TG-SCHÄTZUNG	57
4.1.5	ULTRAFILTRATIONSVOLUMINA UND ULTRAFILTRATIONS RATEN	58
4.2	BLUTDRUCK UND HERZFREQUENZ	58
4.2.1	SYSTOLISCHE BLUTDRUCKWERTE	59
4.2.2	DIASTOLISCHE BLUTDRUCKWERTE	60
4.2.3	MITTLERER ARTERIELLER BLUTDRUCK	60
4.2.4	PULSRATEN / HERZFREQUENZ	61
4.3	BLUTVOLUMENMONITORING	61
4.4	BIOIMPEDANZANALYSE	62
4.5	BESTIMMUNG VON NT-PRO BNP IM SERUM	65
4.6	BESTIMMUNG DES INFERIOR VENA CAVA DIAMETERS MITTELS SONOGRAFIE	66
4.7	ELEKTROKARDIOGRAPHIE	67
4.8	ANTIHYPERTENSIVE MEDIKATION, DIURETIKA UND DOSEN DER ERYTHROPOIETIN-DERIVATE	69
4.9	KARDIALES MRT	70
4.9.1	EJEKTIONSFRAKTION	72
4.9.2	VOLUMINA DER HERZHÖHLEN	72
4.9.3	MYOKARDIALE MASSE	73
4.9.4	DIAMETER DER HERZHÖHLEN UND WANDDICKEN	74
4.9.5	DURCHMESSER DER VENA CAVA INFERIOR	77
4.9.6	DURCHMESSER DER LEBERVERVENEN	77
5	DISKUSSION	79
5.1	TROCKENGEWICHTE UND RESISTIVITÄT	79
5.2	BLUTDRUCK UND ANTIHYPERTENSIVE MEDIATION	80
5.3	BESTIMMUNG VON NT-PRO BNP IM SERUM	81
5.4	BLUTVOLUMENMONITORING	82
5.5	VEKTORANALYSE	83
5.6	BESTIMMUNG DES VENA CAVA INFERIOR DIAMETERS MITTELS SONOGRAFIE UND MRT	83
5.7	ELEKTROKARDIOGRAFIE	84
5.8	KARDIALES MRT	84
5.9	AUSBLICK	84

<u>6</u>	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>87</u>
<u>7</u>	<u>PUBLIKATIONEN UND DANKSAGUNG</u>	<u>96</u>

A	Fläche
Abb.	Abbildung
α	Flipwinkel alpha
ANP	atriales natriuretisches Peptid
BP	blood pressure
BCM	Body Cell Mass (Körperzellmasse)
BIA	Bioimpedanzanalyse
BIS	Bioimpedanzspektroskopie
BL	Baseline
BMI	body mass index
BNP	brain natriuretic peptide
BVM	Blutvolumen-Monitoring
bzw.	beziehungsweise
C	Unterschenkelumfang
C ₀	Unterschenkelumfang zum Zeitpunkt 0 Minuten
C _t	Unterschenkelumfang zum Zeitpunkt t Minuten
C _{Max}	Maximaler Unterschenkelumfang
C _{Min}	Minimaler Unterschenkelumfang
ca.	circa
cBIS	calf-Bioimpedanzspektroskopie (segmentale BIS am Unterschenkel)
cBIS-TG	Trockengewicht, durch cBIS determiniert
cBIS-TG6	Trockengewicht, welches nach 6 Monaten mittels cBIS ermittelt wurde
CD-ROM	Compact Disc-Read Only Memory
CI	Collapsibility Index
CKD	chronic kidney disease; chronische Nierenerkrankung
cm	Zentimeter

cm ²	Quadratcentimeter
cm ³	Kubikcentimeter
CNP	C-Typ natriuretisches Peptid
ddd	defined daily dose; definierte Tagesdosis
d.h.	das heißt
DHL	Deutsche Hochdruckliga
DNP	Dentroaspis natriuretisches Peptid
DW	dry weight (Trockengewicht)
ECV/EZV	extracellular volume (Extrazellulär volumen)
ECW/EZW	extracellular water (Extrazellulär wasser)
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiografie
ESRD	End Stage Renal Disease
EZR	Extrazellulär raum
FU	follow up
g	Gramm
ggf.	gegebenenfalls
g/m ²	gramm pro Quadratmeter
GN	Glomerulonephritis
H	Stunde
H ₂ O	Wasser
Hb	Hämoglobin
HD	Hämodialyse
HF	Herzfrequenz
HMM	Herzmuskelmasse
HMV	Herz-Minuten-Volumen

HZ	Hertz
I	elektrische Stromstärke
ICV/IZV	intracellular volume (Intrazellularvolumen)
ICW/IZW	intracellular water (Intrazellularwasser)
IVCD	Inferior Vena Cava Diameter (Diameter der unteren Hohlvene)
IZR	Intrazellularraum
k	Widerstandskurve
k.A.	keine Angabe
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcome
kg	Kilogramm
kg/m ²	Kilogramm/Quadratmeter
kHz	Kilohertz
KI	Konfidenzintervall
klin.	klinisch/-e /-es
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
L	Länge
LE	Lupus erythematoses
LV	Linker Ventrikel
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
LVMi	linksventrikulärer Masseindex
M	Mittelpunkt
m ²	Quadratmeter
m ³	Kubikmeter
MAP	mean arterial pressure (Mittlerer arterieller Druck)
Max.	Maximum

MF-BIA	Multi-Frequenz-Bioimpedanzanalyse
Min.	Minimum
min	Minuten
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
mV	Millivolt
n/N	Anzahl
Na ⁺	Natrium
ng	Nanogramm
Nr.	Nummer
NYHA	New York Heart Association
o.a.	oben angeführt
Pat.	Patient
PM	Abstand Patella und Mittelpunkt M
R	Resistivität; Widerstandsgröße
R _E	Resistivität im Extrazellularraum
R _{E,t}	Resistivität im EZR zum Zeitpunkt t Minuten
R _{E,0}	Resistivität zum Zeitpunkt 0 Minuten
R _G	Gesamtwiderstand
R _H	Widerstand bei hohen Frequenzen
R _I	Widerstand im Intrazellulärraum
R _L	Widerstand bei niedrigen Frequenzen
R _Z	Widerstand

SD	standard deviation (Standardabweichung)
SF-BIA	Single Frequenz-Bioimpedanzanalyse
SSFP	Steady State Free Precision
sog.	sogenannte/-r/-s
SW	symptom weight (Symptomgewicht)
t	time
t_{DW}	Zeit bei Erreichen des TG
Tab.	Tabelle
TBW	total body water (Gesamtkörperwasser)
TE	time to echo; Echozeit
TG	Trockengewicht
TR	time to repeat; Repetitionszeit
U	elektrische Spannung
UF	Ultrafiltration
UFR	Ultrafiltrationsrate
US	Ultraschall
V	Volumen
vgl.	vergleiche
vs.	versus
W	Körpergewicht
W_{pre}	Körpergewicht vor Dialysebeginn
W_t	Körpergewicht zum Zeitpunkt t
W_v	Gewichtszunahme durch oral aufgenommenes oder intravenös applizierte Flüssigkeit
X/X_C	Reaktanz; Blindwiderstand
Z	Impedanz, elektrischer Scheinwiderstand
z.B.	zum Beispiel

ZVD	zentralvenöser Druck
Δ	Delta
ϕ	Phasenverschiebungswinkel phi
λ	lambda
Ω	Ohm
π	pi
ρ_o	konstanter Widerstandswert rho
ρ_N	normalisierter Widerstandswert
σ	spezifischer Widerstand Sigma
\geq	größer oder gleich
\leq	kleiner oder gleich
%	Prozent

1 Zusammenfassung

Die Abschätzung des Trockengewichts (TG) bei Hämodialyse (HD)-Patienten stellt weiterhin ein substanzielles Problem dar. Trotz verschiedener klinischer Bestimmungsmethoden weist ein beträchtlicher Teil dieser Patienten eine Flüssigkeitsüberladung auf, welche langfristig zur Linksherzhypertrophie führt. Verschiedene technische Methoden wie die Messung biochemischer Marker im Serum oder die Messung des Durchmessers der Vena cava inferior mittels Sonografie konnten bislang keine entscheidende Verbesserung bezüglich der Präzision der Trockengewichtsbestimmung erreichen. Hingegen zeigte die segmentale kontinuierliche Bioimpedanzspektroskopie am Unterschenkel (cBIS) vielversprechende Resultate in Pilotstudien als Methode zur Bestimmung des TG (ZHU ET AL., 2008). Bei der cBIS werden während der Dialysebehandlung Änderungen des extrazellulären Widerstandes (R_E) im Gewebe registriert, welche eine Beurteilung der Verteilung des extrazellulären Volumens (ECV) im Unterschenkel erlauben. Im Verhältnis zur Ultrafiltration (UF) fällt das ECV am Unterschenkel solange, bis jegliches überschüssiges Volumen während der HD vollständig entzogen wurde. An diesem Punkt verändert sich R_E trotz fortlaufender UF nicht weiter und man definiert dies als cBIS Trockengewicht (dry weight, DW; ZHU ET AL., 2004).

In der vorliegenden Arbeit wurde an 15 HD-Patienten über 6 Monate der Einfluss der cBIS-gesteuerten TG-Festlegung auf Blutdruck, linksventrikuläre Muskelmasse und auf die notwendige antihypertensive Medikation untersucht.

In unserer Untersuchung betrug die mittlere Reduktion des enddialytischen Zielgewichts 0,93 kg verglichen zwischen klinischem und cBIS Trockengewicht ($p=0,02$). Die linksventrikuläre Muskelmasse (kardiales MRT) fiel im Verlauf der Studie über einen beobachteten Zeitraum von 6 Monaten (follow up, FU) deutlich ab (Mittelwert [95%-KI]; BL 145,2g [111,1-179,4]; DW 141,9g [107,1-176,9]; FU 137,3 g [97,2-177,4]). In einer Analyse mittels eines linearen gemischten Modells zeigte sich jedoch kein signifikanter Zeiteffekt ($p=0,6$). Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich bei dem systolischen Blutdruck (BL 159 mmHg [150-168]; DW 144 mmHg [133-154]; FU 149 mmHg [135-163]; $p=0,05$) und bei der antihypertensiven Medikation (BL 3,85 definierte Tagesdosen (ddd) [1,96-5,74]; DW 2,86 ddd [1,3-4,41]; FU 3,36 ddd [1,31-5,41]; $p=0,34$).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Abschätzung des TG mittels cBIS die LVM, sowie den systolischen Blutdruck und die Menge an Antihypertensiva tendenziell reduziert. Aufgrund der zu geringen statistischen Power dieser Pilotstudie waren die Veränderungen jedoch noch nicht statistisch signifikant. Trotzdem liefert sie grundlegende Daten zur Planung und Durchführung weiterer Studien mit einem größeren Patientenkollektiv.

Summary

Estimation of Dry Weight (DW) in hemodialysis (HD) patients is still a substantial problem. Despite meticulous clinical assessment overhydration is prevalent in a large proportion of HD patients, leading to volume overload and left ventricular hypertrophy. Several technical methods such as biochemical serum markers or inferior vena cava diameter sonography have not improved accuracy. In contrast, segmental calf bioimpedance spectroscopy (cBIS) demonstrated promising results in pilot studies as a tool for DW assessment (ZHU ET AL., 2008). In this study, we assessed the influence of cBIS determined dry weight (cBIS-DW) on BP, left ventricular mass and antihypertensive medication. Continuous intradialytic calf-Bioimpedance Spectroscopy monitors changes in calf extracellular resistance (R_E) during HD and allows assessment of changes in calf extracellular fluid volume (ECV). During HD calf-ECV decreases in relation to ultrafiltration (UF) until excessive ECV has been completely removed. At this point R_E does not change further, despite of continued UF. This has been defined as cBIS dry weight (BIS-DW, ZHU ET AL., 2004).

In our population, mean reduction of enddialytic target weight was 0.93 kg at DW compared to BL ($p=0.02$). Mean left ventricular mass (cardiac MRI) declined markedly during the study period (Mean [95%-CI]; BL 145.2g [111.1-179.4]; DW 141.9g [107.1-176.9]; FU 137.3 g [97.2-177.4]). In a Linear Mixed Model analysis, however, time effect was not significant ($p=0.60$). Similar results were obtained for systolic blood pressure (BL 159 mmHg [150-168]; DW 144 mmHg [133-154]; FU 149 mmHg [135-163]; $p=0.05$) and antihypertensive medication (BL 3.85 defined daily dose (ddd) [1.96-5.74]; DW 2.86 ddd [1.3-4.41]; FU 3.36 ddd [1.31-5.41]; $p=0.34$).

We conclude that assessment of DW by cBIS tended to reduce LVM, blood pressure and antihypertensive medication in this pilot study. Clearly the study was underpowered, but its results provide an important data basis for the design of sufficiently powered studies.

2 Einleitung

Personen mit einer terminalen chronischen Nierenerkrankung, die die Notwendigkeit einer Hämodialysebehandlung erreicht haben, unterziehen sich in der Regel einer dreimalig pro Woche mindestens vier Stunden dauernden Hämodialysetherapie. Dabei wird dem Organismus, neben den Stoffwechselendprodukten, je nach Restdiurese auch ein bestimmtes Flüssigkeitsvolumen durch Ultrafiltration (UF) entzogen. Dieses Flüssigkeitsvolumen lagern diese Personen zwischen zwei aufeinander folgenden Behandlungen im Körper, insbesondere im extrazellulären Raum, ein. Nach Abschluss der UF soll idealerweise das gesamte überschüssige Flüssigkeitsvolumen entfernt und ein physiologischer Hydratationszustand, bzw. ausgeglichener Volumenhaushalt erreicht sein (CHARRA 2007).

Leider ist eine präzise Abschätzung dieses idealen Zustandes in Form eines konkreten Gewichtes in der Realität schwierig. Infolge der Retention von Wasser und Natrium und der Ungenauigkeit der klinischen Abschätzung des Volumenstatus kommt es langfristig häufig zu einer Überwässerung (KATZARSKI ET AL., 1996). Ein Mangel an Präzision bei der Bestimmung des TG kann neben der Flüssigkeitsüberladung auch zu hypovolämen Zuständen führen, was damit einhergeht, dass diese Personen mit intradialytischer Dehydratation und Hypotension reagieren (LEYPOLDT ET AL., 1998). Die Diagnose einer Überwässerung ist relativ einfach, solange offensichtliche klinische Zeichen in Form von Knöchelödemen oder gefüllten Jugularvenen festzustellen sind. Diese klinischen Symptome finden sich aber erst ab einem hohen Grad der Hyperhydratation. Im Bereich knapp über dem idealen Zustand fehlen solche Symptome, obwohl eine Hypervolämie vorliegt (van den Kerkhof et al., 2004). Bislang weisen Untersuchungen des Volumenstatus im menschlichen Körper in die richtige Richtung, zeigen aber noch erhebliche Defizite im Hinblick auf Präzision, Sensitivität und Spezifität (JAEGER ET AL., 1999).

2.1 Definitionen des Begriffes „Trockengewicht“

Das Körpergewicht eines Menschen setzt sich aus verschiedenen Kompartimenten zusammen. Zum Einen besteht das Gesamtkörpergewicht aus Fettmasse und fettfreier Masse (Magermasse), bei der man wiederum zwischen extrazellulärer (Extrazellulärvolumen,

Kollagen, Knochen) und Körperzellmasse (Intrazellulärvolumen, Membranen, stoffwechselaktive, Sauerstoff-verbrauchende Zellmasse) unterscheidet. Bei der Gesamtwassermenge (total body water, TBW) im Organismus betrachtet man diese als Summe (siehe Gleichung 1) aus dem Intra- und Extrazellulärvolumen.

$$TBW = ECV + ICV \quad (\text{Gleichung 1})$$

Man unterscheidet dabei nochmals, dass sich das extrazelluläre Volumen aus dem Volumen im Interstitium und dem Volumen im Intravasalraum zusammensetzt (siehe Gleichung 2).

$$ECV = V_{\text{Interstitium}} + V_{\text{Intravasal}} \quad (\text{Gleichung 2})$$

Unter Berücksichtigung dieser Aspekte gibt es verschiedene Definitionen des sog. Trockengewichtes eines HD-Patienten.

Im Allgemeinen versteht man unter dem Trockengewicht (TG) das Gewicht eines Dialysepatienten, welches als Zielgewicht nach einer Dialysebehandlung erreicht werden sollte und bei dem der Patient am Nächsten zu seinem individuellen Normalgewicht und damit am Nächsten zu einem ausgeglichenen Wasserhaushalt liegt, ohne dabei jedwede Symptome einer Hyper- oder Hypohydratation (Müdigkeit, Blutdruckabfall, Muskelkrämpfe oder Übelkeit) aufzuweisen (HENDERSON 1980, JAEGER ET AL., 1999 UND KUHLMANN ET AL., 2005).

Erstmals eingeführt wurde der Begriff „Trockengewicht“ in den 1960er Jahren. Dabei wurde beschrieben, dass ein Gewicht am Ende der Dialysebehandlung erreicht werden soll, so dass bis zur nächsten Behandlung keine Zeichen einer Hypertension auftreten (THOMSON ET AL., 1967). Bei Erreichen des TG erreicht das Volumen des Extrazellulärspaces (EZS) nahezu normale Werte, aber liegt nicht unterhalb, so dass man von einer Euvolämie sprechen kann (BLUMBERG ET AL., 1967 UND LUIK ET AL., 1994).

Zwischen zwei Dialysebehandlungen kommt es zur Retention von Salz und Wasser, die durch die anschließende Behandlung wiederum dem Körper entzogen werden, damit es in der

Folgezeit nicht zu einer massiven Ansammlung von Wasser mit Ausbildung von Ödemen, Hypertension und langfristig Herzinsuffizienz kommt (KATZARSKI ET AL., 1996).

Langfristig gesehen unterliegt das Trockengewicht ebenso Schwankungen wie das normale Körpergewicht. Aus diesem Grunde muss das TG regelmäßig überprüft und neu festgelegt werden. Eine weitere Definition liefert Daugirdas (DAUGIRDAS 2007), bei dem das TG als das Gewicht nach einer Dialysebehandlung anzusehen ist, bei dem alles übermäßige Wasser durch UF entzogen wurde und unterhalb dessen ein Patient Symptome der Hypovolämie in Form von Blutdruckabfällen entwickelt.

Andererseits ist das TG als das niedrigste Gewicht zu sehen, welches ein HD-Patient ohne Ausbildung von intradialytischen Symptomen oder hypotonen Phasen tolerieren kann (PICCOLI 2005), wobei dies auch von der gewählten Ultrafiltrationsrate abhängt.

Veränderungen des Gewichts können durch Änderungen des Ernährungszustandes oder des Wasserhaushaltes oder eine Kombination der beiden bedingt sein. Zum Beispiel kann bei einer Person mit kontinuierlichem Verlust an Muskelmasse durch einen Anstieg des Wassergehalts das äußerlich gemessene Gewicht konstant bleiben. Gleichzeitig verschiebt sich der Volumenhaushalt aber von der Eu- in die Hypervolämie. Verschiebungen im Wasserhaushalt können also Veränderungen der Körperzusammensetzung verschleiern und umgekehrt. Diese Tatsachen bereiten den behandelnden Ärzten und Untersuchern erhebliche Schwierigkeiten und Unsicherheiten bei der exakten Festlegung des TG bei Dialysepatienten. In der klinischen Praxis liegen der Festlegung des TG nach wie vor in Ermangelung geeigneter technischer Hilfsmittel die körperliche Untersuchung und die Messung des Blutdrucks (blood pressure, BP) zugrunde.

Charra bezeichnete als das „trial and error“-Prinzip (CHARRA 2007) die Methode, bei der man versucht, sich durch willkürliche Festlegung der Ultrafiltration und „Herantasten“, dem individuellen TG des Patienten zu nähern. Dabei setzt man das Zielgewicht unter kontinuierlicher Blutdruckkontrolle solange herab, bis man den Patient nahe an bzw. unter sein TG gebracht hat und es zu einem Auftreten spezifischer Symptome wie zum Beispiel Blutdruckabfällen, Übelkeit oder Muskelkrämpfen kommt.

Leider ist diese Methode sehr wenig exakt, da der Blutdruck neben dem EZV auch noch von vielen weiteren Faktoren wie der anti-hypertensiven Medikation, der Auswurfleistung des Herzens (Herzfrequenz und Schlagvolumen) und dem peripheren Widerstand (Autoregulation und vegetatives Nervensystem) abhängig ist. Außerdem kann die

Verminderung des Blutdrucks mitunter erst nach einer Verzögerung von Wochen bis Monaten nach Reduktion des TG erfolgen („lag Phänomen“) (CHARRA ET AL., 1998 A UND CHARRA 1998 B).

Keine der bisher angewandten Methoden ergibt eine genaue und präzise Bestimmung des TG und aus diesem Grund scheint eine Vielzahl der behandelten HD-Patienten überwässert zu sein. Eine Vielzahl der Dialysepatienten leidet unter arterieller Hypertonie und intradialytischen Symptomen wie hypotonen Episoden (DAUGIRDAS 1991). Paradoxerweise wird ein höheres Gewicht von vielen HD-Patienten meist besser toleriert, da je näher man dem „wahren“ Trockengewicht während der Behandlung kommt, die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Blutdruckabfalls und Krämpfen deutlich erhöht ist (ZHU ET AL., 2008). Auf die einzelnen Bestimmungsmethoden des TG soll im Folgenden näher eingegangen werden.

2.2 Methoden zur Bestimmung des Trockengewichtes bei Dialysepatienten

2.2.1 Die klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung stellt ein klassisches, praktisches und das am häufigsten angewandte Werkzeug bei der TG-Festlegung dar. Die klinische Abschätzung des TG ist jedoch oftmals empirisch und wenig akkurat, da einfache technische Hilfsmittel fehlen. Im Besonderen mangelt es der Bewertung des Flüssigkeitsvolumens durch eine körperliche Untersuchung an nötiger Sensibilität und Spezifität, um die Diagnose einer Hyper- oder Hypohydratation zu stellen (CHUNG ET AL., 1987, MCGEE ET AL., 1999 UND RAIMANN ET AL., 2008). Als Parameter dienen lediglich das aktuelle Gewicht des Patienten, der aktuelle klinische Flüssigkeitszustand (Beurteilung der Schleimhäute, Auftreten von Ödemen, Venenfüllung), Symptome während und nach der vorangehenden Dialyse-Sitzung sowie das Blutdruckverhalten.

Bei einer Studie an 22 Patienten, von denen man annahm, dass sie ihr Trockengewicht erreicht hatten, wurde eine Rechtsherzkatheterisierung durchgeführt. Lediglich sechs davon hatten jedoch normale Füllungsdrücke (CHERIEUX ET AL., 1989). Die scheinbar beste Testmethode bei Personen mit normaler Nierenfunktion, zur Feststellung einer Volumenüberladung, ist die Füllung der Jugularvenen durch das Valsalva-Manöver. Dieses wiederum ist bei HD-Patienten zu unspezifisch, da dieses Patientenkollektiv ein erhöhtes Risiko einer Herzinsuffizienz besitzt (VAN KRAAIJ ET AL., 1998). Andererseits verändert sich der

rechtsventrikuläre Füllungsdruck nicht nur bei einer intravasalen Überwässerung, sondern steigt auch bei Insuffizienz der Trikuspidal- bzw. Pulmonalklappe, bei einer oberen oder unteren Einflusstauung oder bei pulmonaler Hypertonie. Des Weiteren zeigt sich aufgrund der Form der Druck-Volumen-Kurve des interstitiellen Flüssigkeitsraumes, dass sich Ödeme gewöhnlich nicht ermitteln lassen, bevor nicht das Flüssigkeitsvolumen im Interstitium um circa 30% des Normalvolumens angestiegen ist, was in etwa 4 bis 5 Litern entspricht (GUYTON 1982). Es ist somit unbefriedigend, das TG als das niedrigste Gewicht zu bezeichnen, bei dem ein Patient während einer HD-Behandlung keinerlei Symptome aufweist, da sich lange bevor sich Ödeme bilden, im Körper schon mehrere Liter an Flüssigkeit ansammeln können, ohne dabei klinisch manifest zu werden (JAEGER 1999). Es wurden verschiedene technische Hilfsmittel erprobt um eine Verbesserung der TG-Schätzung zu erzielen. Diese sollen im Anschluss näher erläutert werden.

2.2.2 Die Bestimmung natriuretischer Peptide im Serum

Zur Bestimmung des Flüssigkeitsstatus wird u.a. die Quantifizierung im Blut zirkulierender Peptide, zum Beispiel des N-terminalen pro-Brain Natriuretic Peptids (NT-pro BNP), herangezogen (CLERICO ET AL., 2000). Darüber hinaus gelang durch diese Möglichkeit ein Durchbruch bei der Diagnostik der Herzinsuffizienz (MC CULLOUGH ET AL., 2003). Zur Familie der natriuretischen Peptide gehören vier strukturell ähnliche Moleküle, die genetisch verschieden sind und eine große renale und kardiovaskuläre Aktivität besitzen. Sie spielen eine außerordentliche Rolle bei der Regulierung des Wasserhaushaltes. Dazu zählen das ANP (atriales natriuretische Peptid) und das BNP (B-Typ oder brain natriuretisches Peptid), welche diuretisch, natriuretisch und vasodilatativ wirken, das CNP (C-Typ natriuretisches Peptid), das zur Vasodilatation glatter Muskelzellen führt, und das DNP (Dendroaspis natriuretisches Peptid), dessen Funktion ähnlich der des ANP und BNP ist, aber im Menschen noch nicht vollständig verstanden ist (SURESH ET AL., 2005). Das BNP wurde zunächst in Gehirnen von Schweinen und später auch aus dem Herzen zahlreicher Organismen, u.a. des Menschen isoliert (SUDOH ET AL., 1988, HOSODA ET AL., 1991 UND MUKOYAMA ET AL., 1991). BNP wird von Myozyten der beiden Ventrikel des Herzens als prä-pro BNP synthetisiert (YASUE ET AL., 1994, HASEGAWA ET AL., 1993 UND DAVID ET AL., 2008) und spielt, neben dem atrialen natriuretischen Peptid (ANP) aus den Vorhöfen, eine wichtige Rolle bei der Regulation des Wasserhaushaltes, des Blutdruckes, der Vasodilatation und bei der Inhibierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems im menschlichen Körper (MAGGA ET AL., 1998). Das BNP wird

durch glomeruläre Filtration, Rezeptoren für natriuretische Peptide und neutrale Endopeptidasen abgebaut und aus dem Plasma entfernt (KENNY ET AL., 1993 UND SMITH ET AL., 2000).

Ebenso wie ANP bedingt BNP eine Verringerung des Blutdruckes durch verminderte Vorlast, was wiederum durch die Reduktion des peripheren Widerstandes und einer Natriurese bewirkt wird. Ein adäquater Stimulus zur Synthese von ANP und BNP und deren anschließender Sekretion ist eine erhöhte Wanddehnung der Kardiomyozyten im Atrium bzw. im Ventrikel (EDWARDS ET AL., 1988 UND MIZUNO ET AL., 2000). Hohe Konzentrationen dieser Peptide sind folglich bei Patienten mit chronischer Druck- oder Volumenbelastung des Herzens, wie es zum Beispiel bei einer Hypertension oder Herzinsuffizienz der Fall ist, zu finden (YASUE ET AL., 1994 UND MAGGA ET AL., 1998). Die Höhe der BNP-Werte korreliert mit dem Ausmaß der Herzinsuffizienz und der ventrikulären systolischen Dysfunktion (LEVIN ET AL., 1998, SOMMERER ET AL., 2007 UND SHEEN ET AL., 2007).

Ähnlich wie bei der Herzinsuffizienz Nierengesunder findet man erhöhte BNP-Werte bei Patienten mit HD-pflichtiger terminaler Niereninsuffizienz (CKD 5) infolge chronischer Volumenüberladung. Dabei wurde festgestellt, dass vor allem ESRD-Patienten mit einer Linksherzhypertrophie (Left Ventricular Hypertrophy; LVH und Left Ventricular Mass Index $> 125 \text{ g/m}^2$) deutlich höhere Konzentrationen aufwiesen als Patienten ohne Hypertrophie (CATALIOTTI ET AL., 2001). Andererseits sind erhöhte Konzentrationen mit einem höheren ECV assoziiert (FAGUGLI ET AL., 2003), was als Folge der chronischen Volumenüberladung zu sehen ist. Daher kann die Quantifizierung von BNP im Blut zur Abschätzung des Wasserhaushaltes herangezogen werden.

Der Nutzen natriuretischer Peptide, allen Voran des pro-BNP, liegt vor allem in der Beurteilung als prognostischer Faktor bei Herzerkrankungen. Da es aber eine verminderte Sensitivität und mangelnde Präzision aufweist (VAN DE POL ET AL., 2007), besitzt diese Methode zur Bestimmung des TG bei Dialysepatienten einen eher sekundären Stellenwert, weil es bislang nicht gelungen ist, Serum-BNP-Werte über die Anwendung bestimmter Formeln in ein konkretes, individuelles TG zu transformieren.

2.2.3 Die Bestimmung des Diameter der Vena Cava Inferior

Bei einem Anstieg der extrazellulären Flüssigkeitsmenge kommt es in dessen Folge auch zu einem Anstieg des intravasalen Volumens und schließlich auch zu einem erhöhten zentralvenösen Druck (ZVD). Daher stellt die ultraschallgesteuerte Bestimmung der Weite

der unteren Hohlvene (Inferior Vena Cava Diameter, IVCD) eine Methode zur Verbesserung der klinischen Bestimmung des TG bei HD-Patienten dar. Eine Messung in Rückenlage und bei tiefer Inspiration und Expiration zeigte, dass die Weite gut mit dem ZVD korreliert (NATORI ET AL., 1979).

Diese Methode wurde von einer niederländischen Forschergruppe zur Bestimmung des Hydratationszustandes bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz 1989 erstmals beschrieben (CHERIEUX ET AL., 1989). Vorangegangene Untersuchungen ergaben, dass die Weite der unteren Hohlvene auch mit der Rechtsherzfunktion und dem Druck im rechten Atrium zusammenhängt (MORENO ET AL., 1984). Die Größe des IVCD korrelierte dabei stark mit dem Kollabieren des Gefäßes während tiefer Inspiration und dem Druck im rechten Atrium des Herzens. Man führte dabei den Begriff „Kollapsindex“ (collapsibility index; CI) ein (NATORI ET AL., 1979 UND MORENO ET AL., 1984), welcher durch Gleichung 3 beschrieben ist. Der CI ergibt sich aus der Differenz aus der maximalen Weite der Vena Cava Inferior in Expiration und Inspiration geteilt durch die maximale Weite in Expirationsstellung.

$$CI = \left(\frac{IVCD_{Expiration} - IVCD_{Inspiration}}{IVCD_{Expiration}} \right) * 100 \quad (\text{Gleichung 3})$$

Die Sonographie wird als Hilfsmittel bei der TG-Bestimmung kontrovers diskutiert. Katzarski und Kollegen (KATZARSKI ET AL., 1997) stellten fest, dass eine Bestimmung des IVCD zur Festlegung des TG irreführend sein kann, da es in der Zeit nach HD durch das Wiederauffüllen (sog. „refilling“) aus dem Extravasalraum (Interstitium) wieder zum Ansteigen des Intravasalvolumens und damit des IVCD kommt und dieser Wert im Hinblick auf die TG-Festlegung unzuverlässig erscheint.

Des Weiteren stehen den positiven Aspekten der breiten Verfügbarkeit der Sonografiertechnik und der nicht-invasiven Bestimmung des Flüssigkeitshaushaltes bei HD-Patienten, weitere limitierende Faktoren gegenüber. Neben den interindividuellen Unterschieden hinsichtlich der Herzfunktion (vor allem Rechtsherzinsuffizienz, Trikuspidalklappeninsuffizienz; JAEGER, 1999), die eine Interpretation des IVCD nur in einer herzgesunden Population relativ uneingeschränkt zulassen, ist die Durchführung der

Messmethode erst einige Stunden nach der Dialysebehandlung anzustreben, was wiederum in der praktischen Durchführbarkeit Schwierigkeiten, vor allem bei ambulanten Patienten, bereiten kann (MANDELBAUM ET AL., 1996). Hinzu kommt, dass bei der Durchführung auf sehr erfahrenes medizinisches Personal zurückgegriffen werden muss und dass die Ergebnisse sehr untersucherabhängig und schlecht standardisierbar sind.

2.2.4 Die bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)

Die bioelektrische Impedanzanalyse stellt ein nicht invasives und preiswertes Verfahren zur Bestimmung des Wassergehaltes im menschlichen Organismus bei Dialysepatienten und gesunden Personen dar (PATTERSON ET AL., 1988). Die grundlegenden Prinzipien der Bioimpedanzanalyse wurden initial von Thomasset 1963 beschrieben (THOMASSETT 1963). Dabei fließt ein Wechselstrom über Elektroden, die an Hand- und Fußrücken angebracht sind, durch den Körper und die Impedanz wird frequenzabhängig gemessen. Die BIA-Technik kommt auch bei der Feststellung des Ernährungszustandes bzw. der Beurteilung der Körperzusammensetzung (CHERTOW ET AL. 1995 UND KATZARSKI ET AL., 1996) zum Einsatz. Eine Reihe von verschiedenen Methoden wurde entwickelt, die auf unterschiedlichen Verfahren der Bioimpedanztechnik beruhen.

2.2.5 Die Single-Frequenz Bioimpedanzanalyse (SF-BIA)

Die SF-BIA beschreibt die am weitesten verbreitete und validierte Methode der Bioimpedanzanalyse, bei welcher ein Strom mit einer fixen Frequenz von 50 kHz entweder am ganzen Körper oder in einem definierten Körperareal angewendet wird. Dabei liefert sie eine Abschätzung des Gesamtwasserhaushaltes (KUHLMANN ET AL., 2005). Anfang der 1970er Jahre wurde beschrieben, dass die bioelektrische Impedanz im Körper mit Veränderungen des Blutvolumens korreliert (NYBOER ET AL., 1972). Grundprinzipien, mit denen Nyboer arbeitete, basierten darauf, dass die Impedanz in zylindrischen Körpern proportional zu dessen Länge und umgekehrt proportional zur Fläche, geteilt durch den spezifischen Widerstand ist. Gleichung 4 gibt dies wieder. Dabei sind V das Volumen (in cm^3), ρ der spezifische Widerstand (in $\Omega \times \text{cm}$), L die Länge (in cm) des Körpers und Z die gemessene Impedanz.

$$V = \rho * \frac{L^2}{Z}$$

(Gleichung 4)

Unter der Annahme, dass der Körper eines Menschen die Summe mehrerer Zylinder darstellt, und dass der Wechselstrom nur durch Wasser enthaltende Medien fließt, verwendeten Hoffer et al. erstmals diese Messmethode, um den Wassergehalt des Körpers zu messen (HOFFER ET AL., 1969). Dabei zeigten sie, dass bei der Messung mit einer Frequenz von 50 kHz die höchste Korrelation zwischen der Impedanz und dem Gesamtkörperwasser (total body water, TBW) erzielt werden konnte. Die Ergebnisse lieferten eine Abschätzung des TBW, wobei modifizierte Gleichungen in Bezug auf geschlechtsspezifische Unterschiede und verschiedene Körperproportionen entwickelt wurden. Da die SF-BIA nicht zwischen intra- und extrazellulärem Wasser unterscheidet, liefert sie nur näherungsweise Werte für die Menge an Körperwasser, was aus der Annahme, dass der Strom niedriger Frequenzen nur durch den extrazellulären Raum fließt, resultiert (JENIN ET AL., 1975). Aus diesem Grund besteht die Notwendigkeit der Entwicklung eines validen Modells, welches garantiert, dass Veränderungen des ECV die Erfassung des ICV nicht negativ beeinflusst (KYLE ET AL., 2004).

2.2.6 Die Multifrequenz-Bioimpedanzspektroskopie (MF-BIS)

Die MF-BIS verwendet im Gegensatz zur SF-BIA Wechselströme mit einem Frequenzspektrum von 5 bis 1000 kHz und erlaubt dadurch eine Unterscheidung zwischen IZR und EZR, sodass man eine Aussage über das TBW und das EZV treffen kann (KYLE ET AL., 2004). Durch die Differenzberechnung liefert sie eine präzisere Abschätzung von TBW, EZV und IZV. Aufgrund der Verwendung von Wechselströmen verschiedener Frequenzen aus einem bestimmten Frequenzspektrum spricht man auch von Bioimpedanzspektroskopie (BIS). Da Wirk- und Blindwiderstand über ein bestimmtes Frequenzspektrum gemessen werden, kann man den Widerstand bei niedrigen (annähernd 0 Hz) und hohen (unendlichen) Frequenzen berechnen. Im Niederfrequenzbereich fließt der Strom nur durch den EZR, wohingegen bei hohen Frequenzen EZR und IZR passiert werden (COLE ET AL., 1941). Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Leitfähigkeiten im extra- bzw. intrazellulären Raum, stellt der Quotient der beiden Widerstände den Quotient zwischen EZV und TBW dar (Tattersall, 2009).

2.2.7 Die direkte Messung des Impedanzvektors – der RXc-Graph

Einen anderen Ansatz stellt die direkte Messung des Bioimpedanzvektors nach Piccoli et al. (PICCOLI ET AL., 1994) dar. Dargestellt wird der Messpunkt (R_z/H , X_c/H) einer Person in Relation zur Normalverteilung der Messwerte, welche zuvor in einem geschlechtsspezifischen

Kollektiv erhoben worden sind. Durch die graphische Darstellung lassen sich Hydratationszustand und fettfreie Masse beschreiben (vgl. Abb. 1). Die Körperfettmasse kann dabei aber nicht beurteilt werden, welche als Differenz zwischen Körpergewicht und fettfreier Masse bei allen BIA-Systemen berechnet wird. Des Weiteren konnte ebenfalls gezeigt werden, dass bis zu 10 kg Änderung in der Fett-Masse keine Beeinflussung auf R_z und X_c und somit auf den R/X_c -Graphen haben (PICCOLI ET AL., 1998). Abbildung 1 zeigt, dass Änderungen entlang der X_c/H -Achse mit Änderungen des Flüssigkeitsgehaltes im Körper korrelieren. Veränderungen auf der R_z/H -Achse korrelieren mit einer Änderung der Körperzellmasse. Daraus lässt sich ableiten, dass schlanke Personen ihren Messpunkt im R/X_c -Graphen vorwiegend rechtsseitig und adipöse Personen linksseitig abbilden. Die drei Ellipsen (50, 75 und 95 %) stellen dabei die Normalverteilung dar.

Man kann durch diese Methode zwar die Messung mit einer Normalpopulation vergleichen und hinsichtlich Abweichungen zum Normalbereich interpretieren, dennoch ist die Messung einer Einzelperson wenig nützlich und die Beurteilung, ob der Hydratationszustand dieser Person normal ist bzw. vom Normbereich abweicht, kann nicht präzise genug gestellt werden um die Präzision einer klinischen TG-Schätzung zu verbessern (SPRINGMANN, 2007).

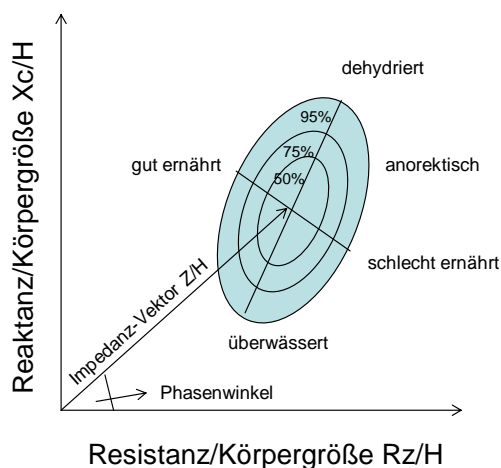


Abbildung 1

Darstellung und Interpretation des R/X_c -Graphen (modifiziert nach PICCOLI ET AL., 1994).

2.3 Folgen unzureichender Trockengewichtsabschätzung

Aus der Ungenauigkeit der klinischen Schätzung resultiert oft eine Flüssigkeitsüberladung des Patienten mit konsekutiven Problemen wie arterieller Hypertonie und intravasaler Volumenüberladung bis hin zur hydropischen Dekompensation. Langfristig entstehen weitere Komplikationen wie Herzinsuffizienz, myokardiales Remodeling und eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität, welche bei Personen mit chronischer Niereninsuffizienz deutlich

erhöht ist (GO ET AL., 2004). Das Risiko bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz an einem kardialen Ereignis zu versterben liegt bei ca. 9 % jährlich und ist der Normalpopulation gegenüber 30-fach erhöht (SARNAK ET AL., 2003). Andererseits kann eine mangelnde Präzision auch zu hypovolämen Zuständen führen, verbunden mit klinischen Symptomen in Form von Blutdruckabfällen oder Muskelkrämpfen. Chronische Überwässerung bewirkt durch die schon erwähnte Erhöhung des Blutdrucks einen Anstieg von Morbidität und Mortalität bei HD-Patienten aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse (PARFREY ET AL., 1988). Im Folgenden soll auf die einzelnen Komplikationen eingegangen werden.

2.3.1 Bluthochdruck / Hypertension

Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung entwickeln im Verlauf der Erkrankung mit einer großen Wahrscheinlichkeit einen Bluthochdruck. Infolge einer subklinischen Natriumüberladung mit konsekutiver Wasserretention kommt es schließlich zur Hypertension (VERTES ET AL., 1969; KIM ET AL., 1972; FISHBANE ET AL., 1996; SCRIBNER 1999). Damit verbunden ist oft eine Hypertrophie des linken Ventrikels. Die Definition eines erhöhten Blutdrucks sollte das individuelle kardiovaskuläre Risiko und die möglichen Behandlungsoptionen berücksichtigen. Als Hypertonie sollte dann diejenige Blutdruckhöhe definiert sein, bei welcher Diagnostik und Behandlung für den Patienten von Vorteil sind. Die Einteilung des Blutdrucks erfolgt anhand flexibler Richtwerte, die je nach kardiovaskulärem Gesamtrisiko des Patienten adaptiert werden sollten (GUIDELINES COMMITTEE 2003 EUROPEAN SOCIETY OF HYPERTENSION-EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION, 2003). Entsprechend ist ein hoch normaler Blutdruck (siehe Tabelle 1) bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko bereits als Hypertonie einzustufen, während er bei Patienten mit verringertem Risiko als annehmbarer Blutdruck zu bewerten ist. Tabelle 1 zeigt einen Überblick über die Definition und Klassifikation der Blutdruckwerte (DEUTSCHE HOCHDRUCKLIGA E.V. DHL®, 2008).

Fagugli (FAGUGLI ET AL., 2001) konnte bei einem Vergleich von täglicher mit konventioneller dreimalig pro Woche stattfindender Dialysebehandlung eine deutlich bessere Blutdruckkontrolle und einen Rückgang der linksventrikulären Hypertrophie bei täglicher Behandlung trotz gleicher Dialyse-Clearance zeigen.

Tabelle 1 Definition und Klassifikation der Blutdruckwerte (in mmHg) (modifiziert nach den Leitlinien der DEUTSCHEN HOCHDRUCKLIGA E.V. DHL®, 2008)

Kategorie	Systolisch	Diastolisch
Optimal	< 120	< 80
Normal	120-129	80-84
Hoch Normal	130-139	85-89
Grad 1 Hypertonie (leicht)	140-159	90-99
Grad 2 Hypertonie (mittelschwer)	160-179	100-109
Grad 3 Hypertonie (schwer)	≥ 180	≥ 110
Isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	< 90

Dies wird vermutlich durch das Erniedrigen des EZV erreicht. Des Weiteren weisen Dialyse-Patienten besondere Umstände auf: es besteht oftmals ein fixierter Hochdruck trotz vieler antihypertensiver Medikation mit entsprechend hoher Tablettenzahl. Es besteht aufgrund der fehlerhaften Regulation des Vitamin D³- und Calciumhaushaltes eine ausgeprägte Gefäßverkalkung mit der Folge einer verminderten Compliance der arteriellen Gefäßwände. Aufgrund der Eigenschaft der Widerstandsgefäße, die einem „starren Rohr“ gleichen, gestaltet sich die Einstellung des Blutdrucks äußerst schwierig.

2.3.2 Linksherzhypertrophie und Herzinsuffizienz

Wie im vorangegangenen Abschnitt erläutert, bewirkt ein erhöhtes Flüssigkeitsvolumen im Intravasalraum eine Erhöhung des effektiven Filtrationsdruckes und folglich der Ausbildung einer Hypertonie und der Entwicklung von Ödemen. Schon seit über 40 Jahren ist bekannt, dass ein erhöhtes Flüssigkeitsvolumen mit der Ausbildung von Bluthochdruck zusammenhängt (BLUMBERG ET AL., 1967).

In allererster Linie führt die langfristige Volumenüberladung zu einem hyperkinetischen Fluss mit einer beschleunigten Arteriosklerose (LONDON ET AL., 1997 UND HOERL ET AL., 2002) und somit auch zu einer linksventrikulären Hypertrophie (LVH). Die Prävalenz von linksventrikulären Veränderungen (einschließlich LVH) ist bei HD-Patienten aller Altersgruppen erhöht. Darüber hinaus sind kardiovaskuläre Erkrankungen (einschließlich LVH als Risikofaktor) die Hauptursache einer erhöhten Morbidität und Mortalität in dieser Patientenpopulation (SILBERBERG ET AL., 1989; FOLEY ET AL., 1995; FOLEY ET AL., 1998 UND U.S. RENAL

DATA SYSTEM ANNUAL DATA REPORT, 2008). Kardiomyopathien und ischämische Herzerkrankungen sind dafür hauptverantwortlich. HD-Patienten haben im Vergleich zu jungen Erwachsenen ein 100- bis 1000-fach erhöhtes Risiko an einer kardiovaskulären Erkrankung zu versterben (MIDDLETON ET AL., 2001). Fagugli et al. (FAGUGLI ET AL., 2003) fanden in einer Studie bei circa 75% der HD-Patienten eine arterielle Hypertonie und 62% der Teilnehmer hatten eine Linksherzhypertrophie und man konnte zeigen, dass LVH mit der Volumenüberladung korrelierte. Eine Linksherzhypertrophie ist die adaptive Antwort auf eine Volumenüberladung oder auf einen erhöhten Blutdruck (GROSSMAN 1980 UND LONDON ET AL., 1997). Die Konsequenz aus der Beziehung zwischen Druck, Volumen und Wandspannung ist ein Ansteigen der kardialen Wanddicke (kardiale Hypertrophie oder kardiales Remodeling), die die Belastung auf die Herzwand während jeder Systole reduziert (LONDON 2003). Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung der Ursachen der linksventrikulären Veränderungen. Ein Anstieg der linksventrikulären (LV)-Masse bei diesen Patienten resultiert zum Einen aus einer Vergrößerung des enddiastolischen Diameters und/oder zum Anderen aus einer verdickten Wand des LV. Dies beinhaltet beide Aspekte: exzentrische und konzentrische Hypertrophie des LV (FOLEY ET AL., 1992).

Tabelle 2 Ursachen der Veränderungen der linksventrikulären Struktur und Funktion (modifiziert nach LONDON 2003)

Volumenüberladung	erhöhte Druckbelastung
Arterio-venöser Shunt	
Na ⁺ / H ₂ O Retention	Hypertension
chronische Anämie	Arteriosklerose
erhöhtes Schlagvolumen	Aortenklappenstenose
erhöhte Herzfrequenz	

Diese Aspekte belegen, dass das Volumenmanagement durch die Bestimmung des Normalgewichtes bei der Therapie von HD-Patienten eine zentrale Säule bildet, und dass eine präzise und effiziente Bestimmung des Optimalgewichtes notwendig ist, um dialysebedingte Symptome und kardiovaskuläre Erkrankungen infolge Volumenüberladung bzw. erhöhter Druckbelastung zu reduzieren.

2.3.3 Hypovolämie / hypovolämische Zustände

Eine unpräzise TG-Abschätzung kann neben der Überwässerung auch häufig Zustände einer Hypovolämie (DE VRIES ET AL., 1993) bedingen, d.h. die Patienten liegen unter ihrem individuellen TG und weisen deutlich öfter während der UF Symptome des Volumenmangels auf (DAUGIRDAS, 1991). Infolge der großen Wassermenge, welche mittels UF in einem kurzen Zeitintervall entfernt wird und der damit verbundenen Verringerung des Blutvolumens, kommt es zu einer inadäquaten kardiovaskulären Kompensation mit einem Blutdruckabfall. Dieser Zustand tritt bei ca. 5 bis 10 % der HD-Patienten ein und dessen Prävalenz steigt mit zunehmender Dialysedauer (CASES ET AL., 2002).

Die Menge an Blutvolumen während der UF wird dadurch aufrechterhalten, dass es zu einem Volumenfluss vom Interstitium in den Intravasalraum kommt. Dieses vaskuläre „Refilling“ wird durch patienten- und behandlungsspezifische Faktoren beeinflusst, die die Flüssigkeitsverteilung im Körper bestimmen. Die Menge an mobilisierbarem Flüssigkeitsvolumen aus dem Interstitium, wird durch das überschüssige EZV des Patienten und die vaskuläre Refilling-Kapazität bestimmt. Ist ein HD-Patient schon nahe am oder sogar unter seinem individuellen TG, so ist das interstitielle Volumen gering, und es kann leicht zur hämodynamischen Instabilität kommen. Ein symptomatischer Blutdruckabfall tritt in 20 bis 30 Prozent der Fälle während oder kurz nach Beendigung der Dialysebehandlung auf (PALMER ET AL., 2008). Eine intradialytische Hypotension und orthostatische Dysregulation nach HD stellt einen signifikanten und unabhängigen Risikofaktor erhöhter Mortalität der Dialysepopulation dar (TATSUYA ET AL., 2004).

Diese Aspekte zeigen auf, dass durch eine präzisere TG-Bestimmung eine Verminderung der dialysebedingten Symptomatik und damit verbunden eine Reduzierung der Mortalität bei HD-Patienten erzielt werden kann.

2.4 Physiologische und physikalische Grundlagen der Bioimpedanz

2.4.1 Physikalische Grundlagen der Bioimpedanztechnologie

Die Bioimpedanztechnologie beruht auf dem Prinzip, dass elektrischer Strom durch die Flüssigkeitsräume im Gewebe fließt und diese dabei unterschiedliche, elektrische Widerstände bilden.

Die Impedanz (elektrischer Scheinwiderstand, Z) ist eine physikalische Größe und bezeichnet den elektrischen Widerstand in Wechselstromkreisen. Diese setzt sich aus zwei Teilen zusammen: der Resistanz (Wirkwiderstand, R) und der Reaktanz (Blindwiderstand, X_c) wie in Gleichung 5 beschrieben.

$$Z = \frac{U}{I} \cos \varphi \quad (\text{Gleichung 5})$$

Der elektrische oder auch ohmsche Widerstand ist diejenige Größe, die sich im Gleichstromkreis dem Stromfluss entgegengesetzt (siehe Gleichung 6) und wird durch den Quotient aus elektrischer Spannung (U) und elektrischem Strom (I) beschrieben. Darüber hinaus ist R von der Querschnittsfläche (A), der Länge (l) und dem spezifischen Widerstand σ eines Drahtes (bzw. Gewebes) abhängig (siehe Gleichung 7).

$$R = \frac{U}{I} \quad (\text{Gleichung 6})$$

$$R = \sigma * \frac{l}{A} \quad (\text{Gleichung 7})$$

Blindwiderstände (X) treten im Wechselstromkreis auf und werden durch induktive und kapazitative Widerstände bewirkt, bei denen es zu einem Spannungsabfall kommt (siehe Gleichung 8). Dabei eilt die Spannung U dem Strom I um den Phasenverschiebungswinkel ϕ hinterher (X_c), beziehungsweise voraus (X_l).

$$X = Z * \sin \varphi \quad (\text{Gleichung 8})$$

Des Weiteren verursacht die Reaktanz im Wechselstromkreis eine Phasenverschiebung (Phasenverschiebungswinkel ϕ) zwischen Spannung und Strom und beschreibt die zeitliche

Verschiebung dieser Größen. Diese wiederum ist frequenzabhängig. Der Phasenwinkel ϕ wird durch Gleichung 9 wiedergegeben.

$$\varphi = \arctan * \frac{X}{R} \quad (\text{Gleichung 9})$$

2.4.2 Biologische Gewebe im Wechselstromkreis

Das Auftreten von Wasser im menschlichen Organismus ist ubiquitär. Es befindet sich in allen Gewebearten. Reine Flüssigkeitsräume wirken im Körper wie ohmsche Widerstände und Zellen mit ihren Membranen wie Kondensatoren (kapazitative Widerstände). Ein elektrischer Strom fließt auf zwei Wegen durch Gewebe: direkt durch die Flüssigkeitskompartimente und indirekt über die Zellmembranen (HANAI ET AL., 1960 UND MATTHIE ET AL., 1998). Die Impedanz ist proportional zum gesamten Wassergehalt im Körper (KUHLMANN ET AL., 2005). Des Weiteren ist die Impedanz eines zylindrischen Leiters proportional zu dessen spezifischer Impedanz und zu dessen Länge, und umgekehrt proportional zur Querschnittsfläche des Leiters. Infolgedessen wird die Gesamtkörperimpedanz hauptsächlich durch die Beschaffenheit der Gliedmaßen (90%) und weniger durch die Beschaffenheit des Körperrumpfes (10%) bestimmt (FOSTER ET AL., 1996).

Der ohmsche Widerstand R ist umgekehrt proportional zur Menge des Gewebewassers. Der Blindwiderstand beschreibt die kapazitative Komponente der Impedanz und hängt mit der Speicherkapazität der Zellmembranen, Organellen und Gewebegrenzflächen zusammen.

In einfachen biologischen elektrischen Leitern (z.B. isotone Lösungen, Urin, Aszites) kann keine Reaktanz gemessen werden, da diese an das Vorhandensein von Zellmembranen gebunden ist (CHARRA 2007). Die Reaktanz korreliert direkt mit der Zellmasse und der Flüssigkeit im Intrazellularraum und man kann dies auch als ein Maß für den Ernährungszustand ansehen (KOTANKO ET AL., 2008).

Der Phasenwinkel (phase angle, ϕ) bezeichnet, wie schon beschrieben, die zeitliche Verzögerung zwischen dem fließenden Strom und der durch einen Wechselstrom generierten Spannung (Phasenverschiebung). Der Phasenwinkel wird als Anstieg des R/Xc-Vektors dargestellt (PICCOLI ET AL., 1994).

Abbildung 2 zeigt, ein Modell biologischer Systeme als elektrisches Schaltbild. R_e und R_i entsprechen dabei dem Widerstand des extra- und intrazellulären Raums. C entspricht der Kapazität der Zellmembran. Bei einer Frequenz gegen Null (Gleichstrom) fließt der Strom ausschließlich durch R_e , da der kapazitive Widerstand unendlich hoch ist. Mit steigender Frequenz sinkt der kapazitive Widerstand, d.h. bei einer Frequenz gegen unendlich geht der Widerstand gegen Null (KUHLMANN ET AL., 2005).

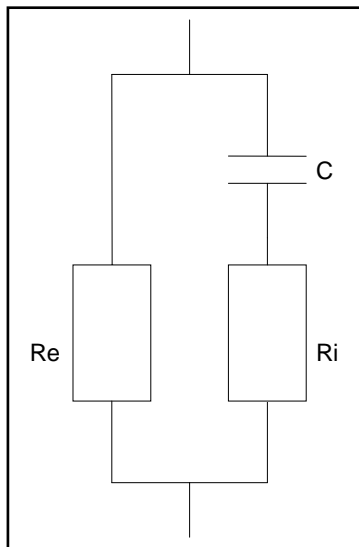


Abbildung 2

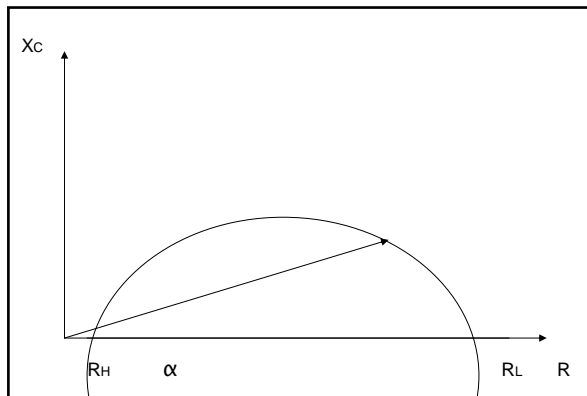
Modell über das elektrische Verhalten von biologischen Geweben; C ist die Kapazität der Zellmembran; R_e beschreibt den Widerstand im EZR; R_i beschreibt den Widerstand im IZR (modifiziert nach KUHLMANN ET AL., 2005).

Der Widerstand, welcher mittels Bioimpedanzanalyse gemessen wird, wird als Gesamtwiderstand betrachtet und ist die Summe aus den Einzelwiderständen des EZR und des IZR. Der Gesamtwiderstand bei parallel geschalteten Widerständen wird durch Gleichung 10 wiedergegeben.

$$\frac{1}{R_G} = \frac{1}{R_E} + \frac{1}{R_I}$$

(Gleichung 10)

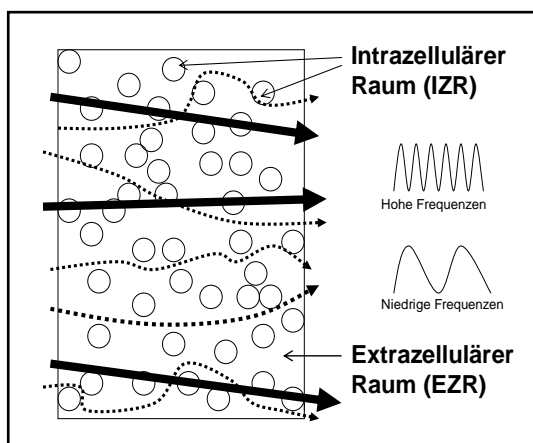
Dabei beschreibt R_E und R_I den Widerstand im Extra- bzw. Intrazellulärraum und R_G bezeichnet den Gesamtwiderstand. Man unterscheidet den Anteil der Widerstände durch die Messung der Impedanz in verschiedenen Frequenzspektren und verwendet das sog. Cole-Cole-Modell (COLE ET AL., 1941), welches die elektrischen Eigenschaften im menschlichen Organismus beschreibt.


Abbildung 3

Cole-Cole Modell, welches die Beziehung zwischen dem Widerstand R und der Reaktanz (Blindwiderstand) X_C beschreibt; R_H ist der Widerstand bei hohen Frequenzen; R_L der Widerstand bei niedrigen Frequenzen; α beschreibt den Phasenwinkel (modifiziert nach COLE ET AL., 1941).

Bei niedrigen Frequenzen ($<10\text{kHz}$) wird angenommen, dass der elektrische Strom nur den extrazellulären Raum passiert, was mit sehr niedrigen Blindwiderstandswerten einhergeht. Ähnlich verhält es sich auch bei hohen Frequenzen ($>100\text{kHz}$), wobei die Werte annähernd Null ergeben ($X_C \approx 0$). Dabei vermutet man, dass der Strom durch beide Kompartimente - EZR und IZR – fließt (DE LORENZO ET AL., 1997).

In Abbildung 4 wird dies schematisch dargestellt: die unterbrochenen Pfeile stellen den Stromfluss niedrigerer Frequenzen dar, welcher nur den EZR passiert. Die durchgezogenen Pfeile stellen dahingegen den Fluss bei hohen Frequenzen dar, welcher beide Kompartimente -EZR und IZR- passiert (nach CHAMNEY ET AL., 2002). Die höchsten Werte der Reaktanz werden bei mittleren Frequenzen ($\approx 50\text{kHz}$) erreicht, wobei die Kapazität maximale Werte erreicht und der Strom durch beide Kompartimente fließt.


Abbildung 4

Darstellung der Frequenzabhängigkeit bei Durchtritt des EZR bzw. IZR; dabei zeigt sich, dass niedrigere Frequenzen ($<10\text{kHz}$) nur den EZR passieren (unterbrochene Pfeile) und dass bei hohen Frequenzen ($>100\text{kHz}$) der Strom beide Kompartimente passiert (durchgezogene Pfeile) (modifiziert nach CHAMNEY ET AL., 2002).

Hieraus lässt sich ableiten, dass das Cole-Cole-Modell zur Bestimmung des Widerstands im EZR und IZR durch Messung von Gesamtwiderstand und Blindwiderstand bei verschiedenen Frequenzen dienen kann und dadurch eine Berechnung des Gesamtwassergehalts und des Extra- und Intrazellulärvolumens möglich ist.

2.5 Zielsetzung der Studie und Hypothesen

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es zu überprüfen, ob die Unterschenkel-Bioimpedanzspektroskopie (cBIS) eine präzise und reproduzierbare Methode zur Trockengewichtsbestimmung bei Dialysepatienten darstellt. Des Weiteren soll untersucht werden, ob die Patienten in Bezug auf kardiale Parameter eine Verbesserung unter der Trockengewichtsbestimmung mittels cBIS im Vergleich zur konventionellen klinischen Schätzung erreichen. Insbesondere die linksventrikuläre Masse, der arterielle Blutdruck und der Bedarf an Antihypertensiva sollen erfasst werden.

Im Einzelnen sollen folgende Hypothesen überprüft werden:

1. Die cBIS liefert präzise und reproduzierbare Schätzungen des Trockengewichtes von Dialysepatienten.
2. Durch eine Optimierung des Trockengewichtes mittels cBIS im Vergleich zur konventionellen klinischen Schätzung kann die linksventrikuläre Masse verringert werden.
3. Der mittlere arterielle Blutdruck fällt unter einer Optimierung des TG mittels cBIS ab.
4. Die Anzahl an antihypertensiven Medikamenten kann dadurch reduziert werden

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Studienziel

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine prospektive Einzel-Center-Studie an chronischen Hämodialysepatienten der teilstationären Dialyseabteilung der Klinik für Innere Medizin IV des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg/Saar. Dabei wurde bei klinisch stabilen Hämodialysepatienten mittels der segmentalen regionalen Bioimpedanzspektroskopie am Unterschenkel durch Messung der Resistivitätskurve das Trockengewicht ermittelt.

Insbesondere der regelmäßige klinische Einsatz im Rahmen der Routineversorgung dieser Patientengruppe und die Validität der Methode wurden untersucht.

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes begutachtet und genehmigt.

Die Zielsetzung der Studie war die Evaluierung der kontinuierlichen segmentalen Bioimpedanztechnologie als neue Methode zur TG-Bestimmung im Vergleich zur bis dato üblichen klinischen Abschätzung. Das Potential der verbesserten TG-Schätzung, die Blutdruckwerte vor und nach einer Dialysebehandlung abzusenkten, sowie das Ausmaß der antihypertensiven Medikation sollten erfasst werden. Des Weiteren wurde die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse der cBIS-TG-Schätzung untersucht.

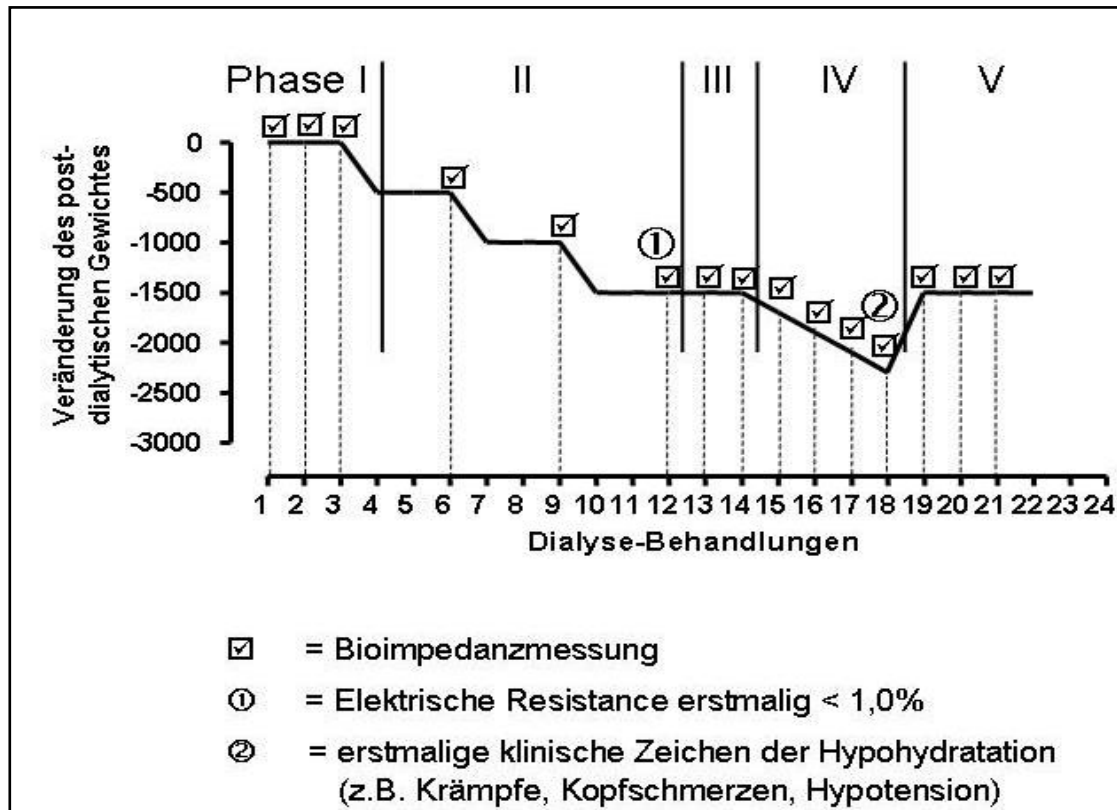
Außerdem wurden kardiovaskuläre Marker, z.B. die linksventrikuläre Muskelmasse und die Diameter der Herzhöhlen kernspintomographisch erfasst und die längerfristige Auswirkung der cBIS-gestützten TG-Bestimmung auf diese Marker in einer follow-up-Untersuchung nach 6 Monaten untersucht.

Des Weiteren wurde jeweils bei einer Population mit normaler Nierenfunktion und einer mit Niereninsuffizienz (klassifiziert nach KDIGO 1-5; LEVEY ET AL., 2005) eine Bestimmung der segmentalen Resistivität des Unterschenkels durchgeführt, um die am Dialysekollektiv ermittelten Werte vergleichen zu können.

3.2 Studienablauf und Studienprotokoll

Die Studie umfasste mehrere Phasen, welche in Abbildung 5 in einer Übersicht dargestellt sind. Bei jedem Probanden wurde zu Beginn bei drei aufeinander folgenden Dialysebehandlungen die Resistivität mittels cBIS gemessen, wobei das klinisch, durch den behandelnden Nephrologen, festgelegte Trockengewicht nicht verändert wurde.

Abbildung 5 Ablaufschema der Bioimpedanzstudie



© Renal Research Institute, New York, NY, USA. All Rights reserved.

Während jeder Hämodialyse-Sitzung wurden parallel ein Blutvolumenmonitoring, sowie eine kontinuierliche nichtinvasive Blutdruckmessung in 20-minütigen Intervallen durchgeführt. Des Weiteren erfolgte bei einer dieser drei Dialysebehandlungen die Ableitung eines zwölf-Kanal-EKG, die Bestimmung des NT-pro BNP im Blutserum vor und nach der HD-Behandlung, die Bestimmung des IVCD mittels Ultraschall und eine MRT-Untersuchung des Herzens jeweils nach HD (Phase I, Baseline, BL). Bei Patienten, welche bereits in Phase I die Kriterien des cBIS-TG erfüllten, wurde direkt mit Phase III fortgefahren (siehe Abb. 5).

Bei allen anderen Patienten (welche nach cBIS-Kriterien noch überwässert waren) wurde in den nachfolgenden HD-Behandlungen das enddialytische Zielgewicht in Schritten von 300 - 500g kontinuierlich behutsam gesenkt und jeweils die Resistivität am Unterschenkel sowie

der Verlauf der kontinuierlichen Resistivitätsmessung erfasst (Phase II). Parallel wurden wiederum der Blutdruck und die Blutvolumenänderung bestimmt. Das Gewicht wurde so lange reduziert bis die cBIS-Kriterien zur Erreichung des TG erfüllt waren. Das ermittelte cBIS-TG wurde durch zwei weitere Messungen in darauffolgenden HD-Behandlungen bei gleichem enddialytischen Zielgewicht bestätigt (Phase III; dry weight, DW). Nach Erreichen des DW wurden alle oben aufgeführten Untersuchungen erneut durchgeführt (zwölf-Kanal-EKG; NT-pro BNP im Blutserum vor und nach HD; IVCD nach HD; kardiales MRT).

In der darauf folgenden Phase IV wurde das enddialytische Gewicht genau wie in der klinischen Praxis zur TG-Bestimmung bewusst soweit reduziert, bis erste Symptome der Hypovolämie wie Blutdruckabfälle, Muskelkrämpfe, Schwindel oder Übelkeit auftraten (Symptomgewicht). Dieses stellte den Endpunkt der Gewichtsreduktion dar, sodass alle weiteren Dialysebehandlungen mit dem vorher mittels cBIS ermittelten (höher liegenden) individuellen enddialytischen Zielgewicht fortgeführt wurden.

Nach Festlegung des DW erfolgte bei allen Patienten über 6 Monate im monatlichen Abstand eine Kontrollmessung, wobei das Trockengewicht erneut ermittelt wurde und im Falle einer Veränderung das enddialytische Zielgewicht entsprechend korrigiert wurde (Phase V, follow up, FU). Nach Abschluss dieser 6 Monate wurden alle o.a. Parameter erneut erhoben.

3.3 Probanden

In die Studie wurden nach schriftlicher und mündlicher Aufklärung sowie Erteilung Ihrer Einwilligung 16 Probanden (10 Frauen und 6 Männer, 2 Diabetiker) eingeschlossen. Bei Abschluss der Studie nach Dauer von 6 Monaten konnten noch 11 Probanden nachbeobachtet werden. Im Studienverlauf schieden fünf Studienteilnehmer (2 Frauen und 3 Männer) aus. Aufgrund einer stattgehabten Nierentransplantation schieden 2 Probanden, wegen Zwischenausschlusskriterien und auf persönlichen Wunsch jeweils ein Proband aus. Des Weiteren erreichte ein Teilnehmer wegen fehlender Trinkmengencompliance nicht das DW und schied ebenfalls aus. Das mittlere Alter betrug $59 \pm 12,9$ Jahre. Bei einem durchschnittlichen klinischen TG von $67,68 \pm 12,8$ kg und einer Größe von $165 \pm 8,6$ cm ergab dies einen mittleren BMI von $24,9 \pm 4$ kg/m². Alle Studienteilnehmer waren klinisch stabile Hämodialyse-Patienten mit einer mittleren HD-Behandlungsdauer (Dialysealter) von

44,8 ± 30 Monaten. Alle Probanden unterzogen sich einem diskontinuierlichen Hämodialyse-Regime mit 3 Behandlungen pro Woche. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 239 ± 23 Minuten. Das durchschnittliche Ultrafiltrationsvolumen (UFV) betrug 2048 ± 970 ml mit einer Ultrafiltrationsrate (UFR) von 507 ± 214 ml pro Stunde (vgl. Tab. 3). Die zu Grunde liegenden Ursachen der chronischen Nierenerkrankung sind in Tabelle 4 im Einzelnen aufgeführt.

Die Einschlusskriterien sind nachfolgend aufgeführt:

1. Alter: ≥ 18 und ≤ 80 Jahre
2. klinische Stabilität in den letzten 3 Monaten (Beurteilung durch Einsicht in die Patientenakte, Rücksprache mit den behandelnden Dialyse-Ärzten und Patientenbefragung)
3. schriftliche Erteilung der Einwilligung zur Teilnahme an der Studie nach vorhergehender ausführlicher Information und Aufklärung

Die Ausschlusskriterien umfassten:

1. akuter Myokardinfarkt oder Schlaganfall in den vergangenen 6 Monaten
2. Herzinsuffizienz im Stadium NYHA IV
3. gleichzeitige Teilnahme an anderen klinischen Studien außer Beobachtungsstudien
4. psychische Alterationen, die es dem Patienten unmöglich machen, sich dem Studienprotokoll zu unterziehen
5. Schwangerschaft oder Laktation
6. Zustand nach Amputation eines Beines
7. Träger von Herzschrittmachern, implantierbaren elektrischen Pumpen oder künstlichen Hüft- oder Kniegelenken

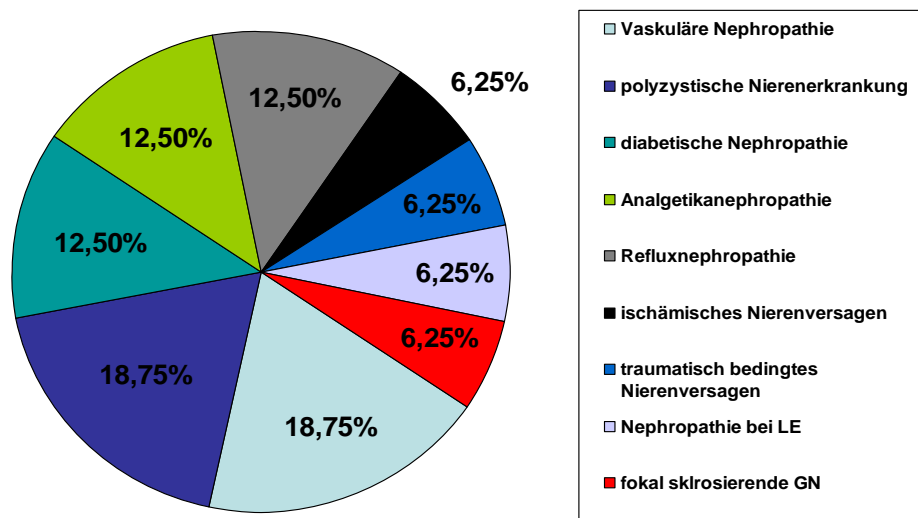
Tabelle 3 anthropometrische Daten der Probanden

	Mittelwert \pm SD	Min/Max
Alter [Jahre]	59 \pm 12,9	29 / 82
Größe [cm]	165 \pm 8,6	150 / 178
BMI [kg/m ²]	24,9 \pm 4	16,8 / 30,9
Körperoberfläche [m ²]	1,74 \pm 0,19	1,43 / 1,98
klinisches Trockengewicht [kg]	67,68 \pm 12,8	44 / 84
HD-Dauer (Dialysealter) [Monate]	44,8 \pm 30	11 / 105
HD-Dauer (pro Behandlung) [min]	239 \pm 23	210 / 300

Tabelle 4 Ätiologie der terminalen Nierenerkrankung der Probanden

Ätiologie	Patientenanzahl (in %)
Vaskuläre Nephropathie	3 (18,75)
Polyzystische Nierenerkrankung	3 (18,75)
Diabetische Nephropathie	2 (12,5)
Analgetikanephropathie	2 (12,5)
Refluxnephropathie	2 (12,5)
Ischämisches Nierenversagen	1 (6,25)
Traumatisch bedingtes Nierenversagen	1 (6,25)
Nephropathie bei Lupus erythematodes (LE)	1 (6,25)
Fokal segmental sklerosierende GN	1 (6,25)

In Abbildung 6 ist die prozentuale Verteilung der HD-Pflichtigkeit als Kreisdiagramm dargestellt.

Abbildung 6 Verteilung der Ursachen der HD-Pflichtigkeit

3.4 Verwendete Geräte und Materialien

Alle bei der Studie benutzten Geräte und verwendeten Materialien sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5 verwendete Geräte und Materialien

Gerät	Firma/Anbieter
Bioimpedanzmessgerät STA/BIA Soft Tissue Analyzer	Akern Bioresearch; NephroMed Bartz GmbH, Hüttenberg, Deutschland
Bioimpedanzspektroskop (für die cBIS Messung)	Pod Device, Xitron Technologies, San Diego, CA, USA
Blutdruckmessgerät	Dinamap ProCare, General Electric Healthcare, München, Deutschland
Blutvolumensensorschlauchsystem	Gambro BL 208 B und BL 211 B SN; Stockholm, Schweden
Dialyseeinheit /-gerät mit integriertem Blutvolumen-Monitor	Gambro AK 200 S und Gambro AK 200 Ultra S; Stockholm, Schweden
EKG-Gerät	Siemens Megacart; Siemens Medical Systems, Erlangen, Deutschland
MRT-Gerät	Siemens Magnetom Sonata; Siemens Medical Systems, Erlangen, Deutschland

MRT-Auswertestation	Siemens Leonardo; Siemens Medical Systems, Erlangen, Deutschland
Sonografiegeräte	Siemens Acuson und Siemens SONOLINE Sienna; Siemens Medical Systems, Erlangen, Deutschland
Personenwaage	Seca 701 mit Druckerschnittstelle; Seca Deutschland, Hamburg, Deutschland
Hautelektroden	3M™ Red Dot™ EKG Elektroden 2238 und 2239; 3M Deutschland GmbH, Neuss, Deutschland

3.5 Durchführung der cBIS-Messung

3.5.1 Gewichtsbestimmung

Vor Beginn und nach Beendigung der Messung bzw. Dialyse-Behandlung wurde das Gewicht der Probanden mit einer elektronisch kalibrierten Waage gemessen und dokumentiert.

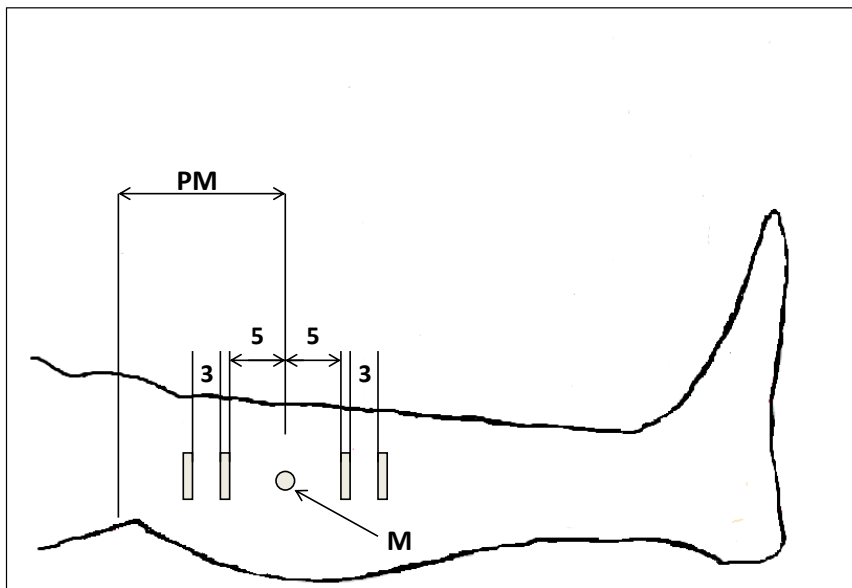
3.5.2 Anbringen der Elektroden

Nach oberflächlicher Reinigung bzw. Entfettung der Haut wurden in Anlehnung zur von Zhu et al. beschriebenen Anordnung (ZHU ET AL., 2003) die Hautelektroden am Unterschenkel wie folgt platziert (vgl. Abbildung 7): M entspricht der Stelle des größten Umfangs des Unterschenkels und ist gleichzeitig der Mittelpunkt zwischen den beiden Messelektroden. PM entspricht dem Abstand zwischen Unterrand der Patella und M; jeweils 5cm ober- und unterhalb von M werden die Elektroden lateral angebracht; jeweils weitere 3 cm ober- bzw. unterhalb davon befinden sich die Elektroden zur Einspeisung des Stromes. Bei der ersten Messung wurde PM ermittelt und in den nachfolgenden Messungen hierüber sichergestellt, dass die Elektroden bei jeder Messung an der anatomisch gleichen Stelle positioniert wurden; der Unterrand der Patella diene somit als Fixpunkt. Die Elektroden wurden mit dem Bioimpedanz-Spektroskop (POD-Device, Xitron Technologies, San Diego, Kalifornien, USA) verbunden, welches wiederum mit einem portablen Computer verbunden war. Die dabei gemessenen Rohdaten wurden über die mitgelieferte Software als Widerstandskurve (Resistivitätskurve; $R_{E,0}/R_{E,t}$ -Kurve) aufgezeichnet, um Veränderungen der Resistivität im EZR während der Dialyse zu registrieren. Traten während der UF klinische Symptome in Form von

Muskelkrämpfen am Bein oder massiven Blutdruckabfällen ($BP < 90 \text{ mmHg}$) auf, wurde die UF unterbrochen und hyperosmolare Kochsalzlösung verabreicht und/oder der Proband in Trendelenburglage gebracht. Dabei wurde dokumentiert bei welchem Gewicht und welchem UFV die Symptome aufgetreten sind.

Abbildung 7

Anbringen der Elektroden am Unterschenkel (siehe Text) (modifiziert nach ZHU ET AL., 2003)



3.5.3 Messung des Unterschenkelumfanges

Um die Resistivität messen zu können, bedarf es der Bestimmung des Unterschenkelumfanges. Dazu wurde mit einem Maßband (Genauigkeit 0,1cm) der Umfang an den Stellen, an denen die Messelektroden angebracht wurden, vor Beginn und nach Beendigung der Dialyse ermittelt.

3.6 Methoden

3.6.1 Prinzipien der kontinuierlichen segmentalen Bioimpedanzspektroskopie am Unterschenkel (cBIS)

Grundlage

Die cBIS beruht auf den Grundlagen der Bioimpedanzspektroskopie. Die segmentale Anwendung dieser Technik am Unterschenkel versucht das Problem der ungleichmäßigen Flüssigkeitsverteilung im menschlichen Organismus zu bewältigen (PATTERSON ET AL., 1988 UND

ORGAN ET AL., 1994). Veränderungen im EZV des Unterschenkels während einer HD-Behandlung mittels Ultrafiltration sind größer als in anderen Körpersegmenten. Aufgrund der Schwerkraft sammelt sich außerdem „überschüssiges Wasser“ (Extrazellulärvolumen) im Unterschenkel an und verweilt dort am Längsten (KOUW ET AL., 1993). Daher kann der Unterschenkel als dasjenige Segment am Körper angesehen werden, in dem sich Änderungen im ECV während der Dialysetherapie zuletzt bemerkbar machen, lange nachdem an der oberen Extremität oder am Körperstamm schon ausgeglichene Volumenverhältnisse vorliegen (SCHULMAN ET AL., 2001 UND ZHU ET AL., 2008). Die Methode stützt sich dabei auf eine segmentale MF-BIS, um Veränderungen der Widerstandsgröße (Resistivität) im EZR (R_E) in der Wade aufzuzeichnen, die direkt mit Veränderungen des EZV einhergehen (ZHU ET AL., 2004).

Durch die Messung des Bioimpedanzspektroskops werden Wirkwiderstand, Blindwiderstand, Impedanz und der Phasenwinkel unter Verwendung eines Frequenzspektrums von 5 bis 1000 kHz bestimmt. Die Widerstände im EZR (R_E) und IZR (R_I) werden dann durch ein auf dem Cole-Cole Modell (DE LORENZO ET AL., 1997) beruhenden Programm berechnet. R_E am Unterschenkel beschreibt die Flüssigkeitsmenge des EZR, sodass eine fortlaufende Messung des Widerstandes die Änderung der Volumenmenge während HD verdeutlicht (ZHU ET AL., 2004).

Darüber hinaus sind durch die zylinderähnliche Form des Unterschenkels negative Einflüsse durch einen inhomogenen Stromfluss während der BIA im Gegensatz zu Messungen am Körperstamm minimiert (ZHU ET AL., 2003).

Treten nun nach einer bestimmten Zeit t nur noch geringe Veränderungen von R_E im Vergleich zum Beginn der Messung ($t=0$) auf, d.h. $R_{E,0}/R_{E,t} < 1\%$ und besteht dieses Verhältnis über mehr als 20 Minuten kommt es zu einem Abflachen der Resistivitätskurve („flattening“). Erreicht der absolute Widerstandswert (Resistivität) dabei das Niveau einer Normalpopulation, so kann man davon ausgehen, dass ein normaler Volumenstatus erreicht ist. Das zu diesem Zeitpunkt erreichte Gewicht wird daher als cBIS-TG definiert.

Messung der Widerstandsgröße

Die Berechnung der Resisitivität (ρ) wird durch Gleichung 10 wiedergegeben. Dabei ist A die Querschnittsfläche des Unterschenkels (in cm^2), L die Länge des Segments (entspricht 10 cm) und R der gemessene Widerstand durch das Bioimpedanz-Spektroskop.

$$\rho = R * \frac{A}{L} \quad (\text{Gleichung 11})$$

Die Unterschenkelquerschnittsfläche (A) wird wie folgt berechnet:

$$A = \frac{(C_{\min} + C_{\max})^2}{4\pi} \quad (\text{Gleichung 12})$$

An den Positionen der Messelektroden werden der maximale (C_{\max}) und minimale (C_{\min}) Wadenumfang bestimmt. Es ergibt sich durch Einfügen von Gleichung 12 in Gleichung 11 die folgende Gleichung 13:

$$\rho = \frac{R * (C_{\max} + C_{\min})^2}{4\pi * L} \quad (\text{Gleichung 13})$$

Kontinuierliche Messung des Unterschenkelumfanges

Zur Bestimmung des Flüssigkeitsverlustes während der Dialysebehandlung müssen Daten über den Widerstand und den Unterschenkelumfang (und darüber die Querschnittsfläche) vorhanden sein. Die fortlaufende Messung des Umfangs an der Wade stellt ein praktisches Problem dar, da sich dieser während der HD infolge des Flüssigkeitsentzugs fortlaufend ändert. Zhu und Kollegen (ZHU ET AL., 2006) etablierten zur Lösung dieses Problems ein Modell, was es ermöglicht, fortlaufend die Änderung des Umfangs am Unterschenkel zu berechnen bzw. zu ermitteln. Gleichung 14 gibt dabei die Formel zur Berechnung wieder. Dabei stellt C_0 den initial ermittelten Umfang und ΔC die Veränderung über die Zeit dar. C_0 und $R_{E,0}$ werden vor Beginn der Dialyse gemessen. ρ_0 ist der Widerstandswert konstanter Größe, welcher durch Kalibrierung ermittelt wird. L ist der konstante Abstand zwischen den Messelektroden und entspricht 10 cm. $R_{E,0}$ und $R_{E,t}$ sind die durch das Gerät gemessenen Widerstände zu Beginn und zum Zeitpunkt t (in Minuten) der Dialysebehandlung, welche bis zum Abschluss kontinuierlich ermittelt werden.

$$C_t = C_0 - \Delta C = \sqrt{C_0^2 - 4\pi\rho_0 \frac{L}{R_{E,0}} * \left(1 - \frac{R_{E,0}}{R_{E,t}}\right)} \quad (\text{Gleichung 14})$$

Diese Gleichung gibt wieder, dass die Umfangsmessung am Unterschenkel nur durch die Messung des Widerstandes $R_{E,t}$ bzw. dem Quotienten $R_{E,0}/R_{E,t}$ berechnet werden kann. $R_{E,t}$ spiegelt dabei den Hydratationszustand des Körpers wieder.

Kontinuierliche Messung der Widerstandsänderung

Die Resistivität kann durch Zusammenfügen von Gleichung 13 und 14 ermittelt werden. Es ergibt sich folgende Gleichung 15:

$$\rho_t = C_t^2 * \frac{R_{5,t}}{4\pi * L} [\Omega * cm] \quad (\text{Gleichung 15})$$

ρ_t ist die Resistivität während der Messung zum Zeitpunkt t (in Minuten). C_t repräsentiert den Umfang des Unterschenkels, welcher durch Gleichung 14 berechnet wird. $R_{5,t}$ ist der Widerstand gemessen bei einer Frequenz von 5 kHz zum Zeitpunkt t . Um die Widerstandsgröße miteinander zu vergleichen und um die Streuung zu minimieren, wird die Normalwiderstandsgröße ρ_N wie folgt in Gleichung 16 definiert:

$$\rho_N = \frac{\rho_t}{BMI} * 10^{-2} \Omega * m^3 * kg^{-1} \quad (\text{Gleichung 16})$$

BMI ist der body mass index, welcher sich aus dem Quotient aus der Körpermasse (W_t) und der Körpergröße (H) zum Quadrat ergibt.

Der $R_{E,0}/R_{E,t}$ -Quotient

Der Quotient $R_{E,i}/R_{E,i+1}$ wird wie folgt berechnet. Der Index i ($i=1,2,3,\dots, N$) repräsentiert eine bestimmte Messung aus einer Reihe von Messungen der Anzahl N . Da die relative Änderung des EZV während der HD-Behandlung ermittelt werden soll, wird R_E als der Referenzwert des ursprünglichen Hydratationszustandes betrachtet, welcher bei Beginn der HD gemessen wird ($R_{E,0}$).

Den Quotient (Gleichung 17) kann man durch die folgende Formel beschreiben:

$$\lambda(t) = \frac{R_{E,0}}{R_{E,t}} \quad (\text{Gleichung 17})$$

λ ist eine Funktion der Zeit t , $R_{E,0}$ ist der extrazelluläre Widerstand bei Beginn der HD und ist der extrazelluläre Widerstand der fortlaufenden Messungen. λ entspricht der Änderung des EZV während der Dialysebehandlung zu bestimmten Zeitpunkten.

Bestimmung des Abflachens der Widerstandskurve k in einem bestimmten Zeitintervall

Die Widerstandskurve (k) wird durch den Quotienten aus der Differenz zweier verschiedener Widerstände $\lambda_{(t1)}$ und $\lambda_{(t2)}$ in einem gegebenen Zeitintervall ($\Delta t = t_1 - t_2$) beschrieben. Δt entspricht der Zeit zwischen zwei Messungen. Die Differenz $\lambda(t)$ kann wie folgt durch Gleichung 18 beschrieben werden:

$$\delta(\Delta t) = \lambda(t) - \lambda(t + t_m) \quad (\text{Gleichung 18})$$

$\delta(\Delta t)$ entspricht den verschiedenen Werten von λ ($\lambda(t) = R_{E,0}/R_{E,t}$) zweier Messungen innerhalb eines bestimmten Zeitintervalls von t_m Minuten. Daher kann die Widerstandskurve (k) folgendermaßen durch Gleichung 19 beschrieben werden:

$$k = \frac{\delta(\Delta t)}{(\Delta t)} = \lambda(t) - \frac{\lambda(t + t_m)}{t_m} \quad (\text{Gleichung 19})$$

Das Abflachen wird dadurch definiert, dass der Quotient der Widerstandsänderung innerhalb eines Zeitintervalls von $t_m = 20$ min $R_{E,0}/R_{E,t} < 1\%$ (0,01) beträgt. Das heißt, dass zu einer spezifischen Zeit (t_{i+m}) die Widerstandskurve als abgeflacht betrachtet wird, wenn $R_{E,0}/R_{E,t} < 0,01$ innerhalb von 20 Minuten beträgt. Des Weiteren wurde von Zhu und Kollegen (ZHU ET AL., 2008) das Abflachen folgendermaßen (Gleichungen 20 und 21) definiert:

$$\delta(\Delta t) < C_1 \quad (\text{Gleichung 20})$$

oder

$$k = \frac{\delta(\Delta t)}{\Delta t} < C_2$$

(Gleichung 21)

Dabei sind die Werte für C_1 und C_2 0,01 bzw. 0,005. Das heißt, dass zu jedem Zeitpunkt (t_{i+m}), zu dem $\delta(\Delta t) < 0,01$ oder $\delta(\Delta t)/\Delta t < 0,005$ innerhalb von 20 Minuten, die Widerstandskurve als flach betrachtet wird.

Abbildung 7 zeigt eine beispielhafte grafische Darstellung des $R_{E,0}/R_{E,t}$ -Quotienten über die Zeit. Mit Eintreten des „flattening“ über eine Zeit von 20 Minuten (Punkte A und B in Abb.8), ist alles übermäßige EZV aus der Wade entfernt und der Patient hat sein individuelles Trockengewicht erreicht.

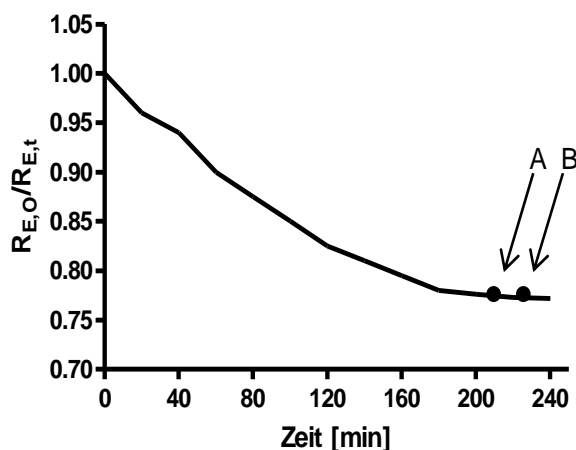


Abbildung 8

Veränderung der Resistivität durch den Quotient aus $R_{E,0}/R_{E,t}$ dargestellt; dieser spiegelt die Veränderung des EZR während der HD-Behandlung wider; das Abflachen (flattening) nach ca. 210 min (Punkt A) über mindestens 20 Minuten (Punkt B) bedeutet, dass überschüssiges EZV aus dem Unterschenkel mittels UF entfernt wurde und der Patient sein individuelles TG erreicht hat (modifiziert nach KOTANKO ET AL., 2008).

Berechnung der Gewichtsänderung

Das Körpergewicht (W_t) kann ebenfalls kontinuierlich bestimmt werden. Gleichung 22 stellt hierzu den Algorithmus dar. W_{pre} bezeichnet das Gewicht (kg) vor Beginn der Dialyse, UFR ist die Ultrafiltrationsrate (ml pro Stunde), Δt ist die Zeitperiode (min) mit konstanter UFR und W_v bezeichnet eine Gewichtszunahme durch oral aufgenommene oder intravenös applizierte Flüssigkeit (in ml) während der Behandlung.

$$W_t = W_{pre} - \sum UFR * \Delta t - W_v$$

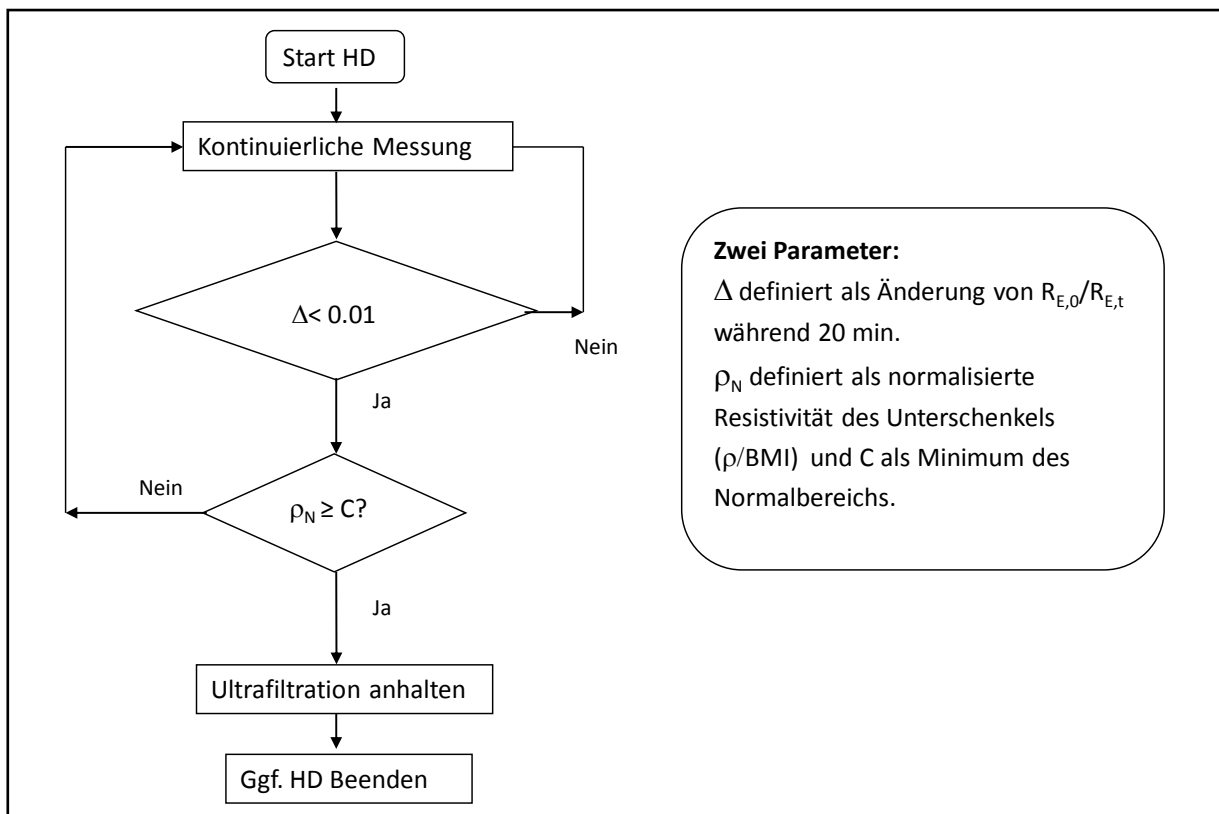
(Gleichung 22)

Referenzwerte der Resistivität

Neben dem Abflachen der Widerstandskurve muss ein weiteres Kriterium zur Erreichung des TG erfüllt sein. Der absolute Widerstandswert (Resistivität) muss das Niveau einer Normalpopulation erreichen, damit man davon ausgehen kann, dass ein physiologischer Volumenstatus vorliegt. Vorangegangene Untersuchungen (ZHU ET AL., 2003) haben gezeigt, dass die Werte der Resistivität für gesunde männliche Personen $18,3 \times 10^{-2} \Omega \text{ m}^3 \text{ kg}^{-1}$ und für weibliche Personen $20 \times 10^{-2} \Omega \text{ m}^3 \text{ kg}^{-1}$ betragen, wenn im EZR ausgeglichene Hydratationszustände herrschen. Die angegebenen Werte wurden anhand einer Normalpopulation in den USA ermittelt und beinhalteten einen signifikanten Anteil an Afrikanern, Amerikanern und Hispaniern. Eine Evaluation der typischen hiesigen Population war daher sinnvoll. Eigene Untersuchungen hinsichtlich der Unterschenkel-Resistivität erfolgten zusätzlich nicht nur bei Gesunden, sondern auch bei niereninsuffizienten Probanden im prä-Dialyse-Stadium. Mittels cBIS, wie bereits beschrieben (siehe Kapitel 5.5), wurde einmalig über einen Zeitraum von 15-20 Minuten im Liegen die Resistivität am rechten Unterschenkels bestimmt. Zuvor erfolgte eine Äquilibration der Flüssigkeitsverteilung durch Flachlagerung der Probanden über mindestens 15 Minuten. Parallel wurden Gewicht, Blutdruck, Begleiterkrankungen und Medikation erfasst.

Algorithmus zur Festlegung des TG durch die cBIS-Methode

Zusammenfassend kann das individuelle TG eines Patienten an dem bestimmten Zeitpunkt t_{DW} festgelegt werden, bei welchem die Änderung des Abflachens der Widerstandskurve $\delta(\Delta t)$ kleiner als C_1 oder k kleiner C_2 innerhalb der Zeit t_m (in Minuten) während der HD-Behandlung ist und bei welchem ρ_N größer oder gleich dem Wert gesunder Personen ($\rho_{N,H}$) ist. In Abbildung 9 ist dieser Algorithmus zur TG-Festlegung nochmals schematisch dargestellt. Nach Start der HD erfolgt die kontinuierliche Messung des $R_{E,0}/R_{E,t}$ -Quotienten. Erreicht dieser eine Änderung (Δ) weniger als 0,01 und ist die Resistivität (ρ_N) größer als C , wird die UF angehalten. Wird entweder Δ oder ρ_N nicht erreicht, wird die HD unter weiterer Reduzierung des Zielgewichts fortgeführt.

Abbildung 9 schematische Darstellung der Algorithmus zur TG-Bestimmung (siehe Text)

3.6.2 Kontinuierliche Blutdruckmessungen

Bei jeder Studien-Behandlung wurde den Probanden vor Beginn der Dialyse der Blutdruck 3-malig gemessen. Der Mittelwert der 3 Messungen ging in die Auswertung als Blutdruck prä HD ein. Während der Dialyse wurde der Blutdruck in 20-minütigen Intervallen registriert. Nach Beendigung der Dialyse wurde erneut ein Mittelwert aus 3 Messungen gebildet und ging als Blutdruck post HD in die Auswertung ein. Alle Blutdruckmessungen erfolgten am kontralateralen Arm des Dialyse-Shunts und wurden nicht invasiv ermittelt.

3.6.3 Blutvolumen-Monitoring (BVM)

Während jeder HD-Behandlung wurde ein BVM durchgeführt. Hierzu wurde ein spezielles Dialyseschlauchsystem mit integrierter Messküvette für einen Blutvolumensensor verwendet. Über den in das Dialysegerät integrierten Sensor wurden während der Ultrafiltration kontinuierlich die Veränderungen des relativen Blutvolumens erfasst und in 20-minütigen Intervallen und am Ende der UF erfasst und dokumentiert. Die Messung beruht auf einer optischen Erfassung der Veränderung der Hämoglobin-Konzentration in

einer Infrarot-Messstrecke während der Dialysebehandlung. Bei der Verwendung des BVM misst man den Abfall des Hämatokrits während der Ultrafiltration. Dieser wird umso stärker, je weiter die UF-Rate die Wiederauffüllrate (sog. Refilling) des Plasmas aus dem Interstitium übersteigt (REDDAN ET AL., 2005). Aus der Veränderung des Hb-Wertes wird die relative Veränderung des Blutvolumens berechnet und angezeigt.

3.6.4 Die Durchführung der Single Frequenz-Bioimpedanzanalyse (SF-BIA)

Vor und nach jeder Dialysebehandlung wurde eine „klassische“ Bioimpedanzanalyse über eine Ganzkörperableitung bei einer Frequenz von 50 kHz (SF-BIA) durchgeführt.

Dazu wurden jeweils 2 Elektroden auf der Nicht-Shunt-Seite an der dorsalen Hand- und Fußfläche entsprechend der Methode nach Piccoli et al. (PICCOLI ET AL., 1994) angebracht. Nach einer Äquilibration von 5-10 Minuten in waagerechter Position wurden die Körperzellmasse (body cell mass; BCM), der prozentuale Anteil des Extrazellulärvolumens (EZV), der geschätzte Ruheumsatz, die Resistanz (ohmscher Widerstand), die Reaktanz (kapazitiver Widerstand) und der Phasenwinkel ϕ mittels eines Bioimpedanzanalysators bestimmt.

3.6.5 Die Bestimmung des NT-pro BNP im Serum

Während der Baseline, nach Erreichen des cBIS-TG und bei der Kontrolle nach 6 Monaten wurde den Probanden Blut über den arteriellen Schenkel des Shunts vor und nach HD entnommen. Die Konzentration von NT-pro BNP vor und nach HD wurden mittels eines Chemilumineszenzassays (Roche ECLIA) bestimmt.

3.6.6 Messung des Vena Cava Diameters

Zu den definierten Messzeitpunkten (BL, DW, FU) wurde bei den Studienteilnehmern nach Beendigung der HD und einer mittleren Äquilibrationszeit von 30 min eine Ultraschalluntersuchung mit Messung der Diameter der unteren Hohlvene in Inspirations- und Expirationsstellung im Liegen durchgeführt.

Es wurde eine Darstellung von ventral mit Messung der Diameter auf Höhe des Lebervenensterns als standardisierte Messposition gewählt. Die Messungen wurden als Einzelbestimmung durch einen von insgesamt 2 erfahrenen Untersuchern mit langjähriger Sonographie-Praxis durchgeführt.

3.6.7 Elektrokardiografie (EKG)

Des Weiteren wurde zu den o.a. Zeitpunkten eine 12-Kanal-Elektrokardiografie (EKG) in flach liegender Position durchgeführt. Anschließend wurden Hypertrophieindizes nach Sokolow und Lyon (SOKOLOW UND LYON, 1949) (als Zeichen einer Linksherz- bzw. Rechtsherzhypertrophie unter Verwendung der Brustwandableitungen nach Wilson), sowie Lewis und Whitebock (unter Verwendung der Extremitätenableitungen) aus dem aufgezeichneten EKG ermittelt. Tabelle 6 zeigt die Berechnung der Hypertrophie-Indizes.

Tabelle 6 Übersicht über die verschiedenen Hypertrophieindizes beim EKG:

R_I / R_{III}	höchstes R in Extremitätenableitung I bzw. III
S_I / S_{III}	höchstes S in Extremitätenableitung I bzw. III
$R_{V1} / R_{V2} / R_{V5} / R_{V6}$	höchstes R in Brustwandableitung 1, 2, 5 bzw. 6
$S_{V1} / S_{V2} / S_{V5} / S_{V6}$	höchstes S in Brustwandableitung 1, 2, 5 bzw. 6

	Kriterium zur Festlegung
<i>Linksherzhypertrophie</i>	
Sokolow-Lyon-links	$S_{V1} + R_{V5} (S_{V2} + R_{V6}) \geq 3,5 \text{ mV}$
Lewis-Index	$R_I + S_{III} - R_{III} - S_I \geq 1,7 \text{ mV}$
<i>Rechtsherzhypertrophie</i>	
Sokolow-Lyon-rechts	$R_{V1} + S_{V5} (R_{V2} + S_{V6}) \geq 3,5 \text{ mV}$
Whitebock-Index	$R_I + S_I - R_{III} \geq 1,5 \text{ mV}$

3.6.8 Dosen der antihypertensiven Medikation, Diuretika und Erythropoietin-Derivaten

Im Verlauf der Studie wurde in Phase 1 (BL), Phase 3 (DW) und nach 6 Monaten (FU) jeweils die Anzahl und Menge an antihypertensiver Medikation, die Menge der Diuretika und die Menge an applizierten Erythropoietin-Derivaten jedes Probanden erfasst und dokumentiert. Die jeweilige Dosis wurde unter Zuhilfenahme der Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation, dem amtlichen ATC-Index (GKV-ARZNEIMITTELINDEX IM WISSENSCHAFTLICHEN INSTITUT DER AOK-WIDO UND DEUTSCHES INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE DOKUMENTATION UND INFORMATION, 2009), als Angabe in Vielfachen der definierten Tagesdosis (DDD, defined daily dose) erhoben.

3.6.9 Kardiales MRT

Zu den drei Messzeitpunkten BL, DW und FU wurde bei 13 der 16 Probanden im Anschluss an die Hämodialyse eine kardiale MRT-Untersuchung in Zusammenarbeit mit der Klinik für

diagnostische und interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Homburg durchgeführt. Dazu wurden die Probanden in einem 1,5 Tesla Kernspintomographen (Magnetom Sonata, Siemens Medical Systems, Erlangen, Deutschland) untersucht. 3 der 16 Probanden konnten nicht untersucht werden, da 2 Probanden in die Untersuchung aufgrund einer Klaustrophobie nicht einwilligten und ein Proband das cBIS-TG aufgrund mangelnder Trinkmengencompliance (siehe auch Abschnitt 3.3) nicht erreicht hat.

Zur Durchführung der EKG-getriggerten kardialen MRT, wurden die Geräte-eigenen EKG-Elektroden an der linksseitigen anterolateralen Brustwand der Patienten angebracht. Darüber hinaus wurde auf den Thorax eine Oberflächenspule (phased array body coil) fixiert, um die Untersuchung durchzuführen. Nach Akquisition der Planungssequenzen (trueFISP localizer) wurden SSFP-Sequenzen (steady state free precession) mittels retrogradem EKG-Gating in Atemanhalte-Technik akquiriert. Diese so genannten Cine trueFISP Sequenzen haben eine Schichtdicke von 6mm, einen Schichtabstand von 0mm, d.h. dass zwischen den einzelnen gescannten Schichten kein Abstand war, sodass das untersuchte Myokard vollständig erfasst wurde. Die Repetitionszeit (time to repeat; TR) betrug 45,9 - 47,4 ms, die Echozeit (time to echo; TE) 1,5 – 1,6 ms und der Flipwinkel (flip angle) war $\alpha = 65^\circ$.

Dabei wurden konsekutive Sequenzen in „kurze Achse Orientierung“ von der Herzspitze durch beide Ventrikel und beide Vorhöfe akquiriert. Zudem wurden diese Sequenzen im 4-Kammerblick durch das ganze Herz durchgeführt. In axialer Orientierung wurden diese Sequenzen durch die kraniale Vena cava inferior bis zur Einmündung in den rechten Vorhof durchgeführt (am sog. Lebervenenstern).

Alle Bilddaten wurden auf eine separate Auswertestation transferiert (Siemens Leonardo), um mittels einer speziellen Software (Argus, Siemens) die nachfolgenden Parameter zu bestimmen: Ejektionsfraktion; die Volumina der Herzhöhlen in Endsystole und Enddiastole, das Schlag- und Herzminutenvolumen, die linksventrikuläre Muskelmasse (letztere sowohl als Absolutwerte und auf die Körperoberfläche bezogen normalisiert), die Durchmesser der Herzhöhlen und die Wanddicken, sowie die Weiten der Lebervenen und der unteren Hohlvene. Die Bilder und Daten wurden elektronisch (CD-ROM) archiviert und durch einen Facharzt für diagnostische Radiologie ausgewertet.

3.6.10 Statistik

Alle Ergebnisse wurden, sofern nicht anders angegeben, als Mittelwerte mit dem jeweiligen 95% KI bzw. \pm Standardabweichung angegeben. Zur Untersuchung der Ergebnisse an zwei verschiedenen Zeitpunkten wurde der gepaarte t-Test angewendet und zum Vergleich der Untersuchungsergebnisse an den einzelnen Erhebungszeitpunkten wurde der Zeiteffekt der wiederholten Messungen zu den Zeitpunkten BL, DW und FU durch ein Linear Mixed Model ermittelt. Ein p-Wert von $p < 0,05$ wurde dabei als statistisch signifikant betrachtet.

4 Ergebnisse

4.1 Trockengewichte und Resistivität

Ein zentraler Fokus wurde auf die durch die cBIS-Methode ermittelten TG im Vergleich zur klinischen Schätzung durch den behandelnden Nephrologen und zum individuellen Symptombgewicht gelegt. Ein Proband erreichte in Phase II der Studie das Interventionsziel aufgrund einer chronischen Trinkmengen-Incompliance nicht und wurde daher von den nachfolgend berichteten Analysen ausgeschlossen.

4.1.1 Trockengewichtsschätzungen

Das klinisch festgelegte TG (BL) betrug $68,29 \pm 13,01$ kg (Median 67 kg). Das cBIS-TG (DW) lag bei $67,23 \pm 12,56$ kg und nach dem Follow-up von 6 Monaten (FU) betrug es $66,35 \pm 12,66$ kg. Tabelle 7 gibt eine Übersicht über die ermittelten Trockengewichtsschätzungen im Verlauf der Studie wieder. Lag bei der Mehrheit der Patienten das klinisch geschätzte Trockengewicht höher als das cBIS-TG, war in 4 Fällen jedoch auch eine Korrektur des klinischen TG nach oben erforderlich. Des Weiteren gibt Tab. 8 einen Überblick hinsichtlich der TG-Veränderung nach 6 Monaten follow-up. In Abbildung 10 ist das Zahlenmaterial grafisch dargestellt.

Tabelle 7 Übersicht der TG-Ergebnisse

	Klinisches Trockengewicht (Baseline; BL)	cBIS Trockengewicht (Dry Weight; DW)	cBIS Trockenwicht 6 Monate (follow up; FU)
Probanden	15	15	11
Mittelwert \pm SD	$68,29 \pm 13,01$	$67,23 \pm 12,56$	$66,35 \pm 12,66$
Median	67	66,1	65,8
Minimum/Maximum	44,0/84,0	43,2/83,1	42,1/84,1
95% KI	61,08-75,49	60,28-74,19	57,84-74,86
Standardfehler (SE)	3,36	3,24	3,82

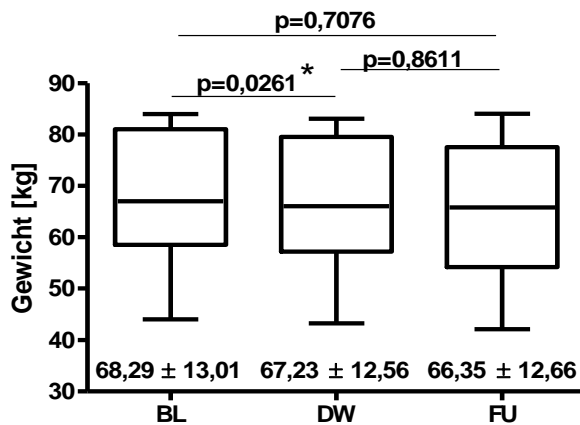


Abbildung 10

Grafische Darstellung der Übersicht über die Veränderung der Trockengewichte im Verlauf der Studie; es zeigt sich eine signifikante Reduktion (*) des TG zwischen BL und DW (gepaarter t-Test); jedoch keine Signifikanz zwischen DW und FU bzw. BL und FU.

Abbildung 11 zeigt, wie sich das mittels cBIS ermittelte Sollgewicht der einzelnen Probanden im Verlauf der Studie verhielt. Bei den monatlichen Kontrollen wurde das Gewicht durch cBIS und dem Auftreten eines flattening ermittelt und entsprechend korrigiert.

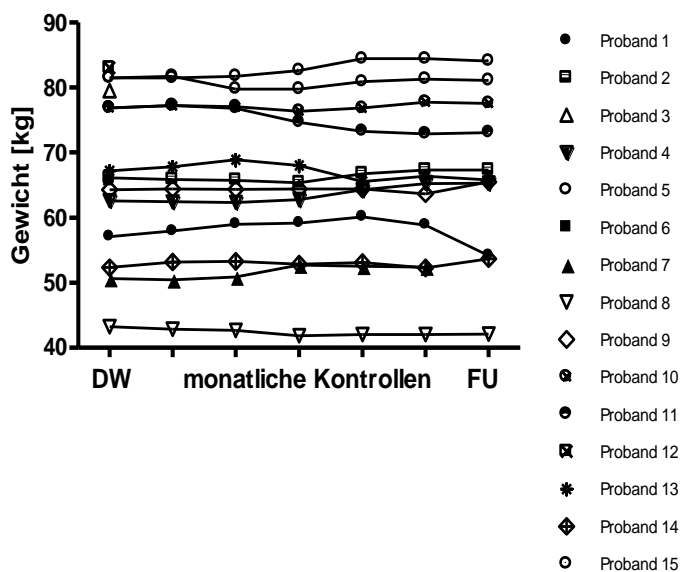


Abbildung 11

Verlauf des ermittelten Sollgewichts (in kg) der einzelnen Probanden über den Verlauf der Studiendauer hinweg. Das Gewicht wurde zunächst mittels cBIS bestimmt (DW). Danach erfolgten monatliche Kontrollen mit, wenn erforderlich, Neudeterminierung des Sollgewichts. Nach 6 Monaten wurde dann eine Abschlußmessung durchgeführt (FU).

In Tabelle 8 sind die Gewichtsschätzungen für die einzelnen Probanden aufgeführt. Bei 11 Probanden war das klinisch bestimmte TG höher als das DW und bei 4 Probanden zeigte sich ein höheres TG mittels cBIS als zuvor klinisch festgelegt.

Tabelle 8 Individuelle TG-Schätzungen im Vergleich; [‡]: BL < DW; [†]: Ergebnisse von Proband 16 werden in nachfolgenden Berechnungen nicht berücksichtigt

Proband	BL [kg]	DW [kg]	FU [kg]
1	58,5	57,2	54,2
2	66,5	66,1	67,33
3	84	79,5	ausgeschieden
4	63,5	62,6	65,3
5 [‡]	80,5	81,5	81,1
6 [‡]	65	65,56	transplantiert
7	51,5	50,6	ausgeschieden
8	44	43,23	42,1
9	67	64,3	65,5
10	81	76,9	77,6
11 [‡]	76,5	76,9	73,1
12	84	83,04	transplantiert
13	68,5	67,2	65,8
14 [‡]	51,3	52,3	53,7
15	82,5	81,5	84,1
16 [†]	(58,5)	ausgeschieden	ausgeschieden
Mittelwert±SD	68,29 ± 13,01	67,23 ± 12,56	66,35± 12,66

4.1.2 Symptombgewicht

Eine Überschätzung des mittels Ultrafiltration zu entziehenden Flüssigkeitsvolumens führt, wie bereits erwähnt, zur Entstehung von Symptomen der Hypovolämie, wie z.B. Hypotension und Muskelkrämpfen. Um abschätzen zu können, wie weit die Patienten von ihrem Symptombgewicht entfernt sind, war es notwendig das Gewicht so weit zu reduzieren (siehe Abschnitt 3.2. Studienprotokoll), bis erste Symptome der Hypovolämie auftraten. Das Gewicht, bei denen die Patienten einen symptomatischen Blutdruckabfall (< 90 mmHg systolisch und/oder Notwendigkeit der Volumensubstitution), Muskelkrämpfe oder Kopfschmerzen entwickelten, wurde als Symptombgewicht interpretiert und dokumentiert.

Das mittlere Symptomgewicht lag bei $66,7 \pm 12,7$ kg. Die Differenz zum klinischen TG betrug dabei $1,72 \pm 1,32$ kg und zum DW $0,81 \pm 0,44$ kg. In Tabelle 9 ist eine Übersicht der einzelnen Symptomgewichte der Probanden mit jeweiligem Abstand zum klinischen bzw. zum cBIS-Trockengewicht dargestellt.

Tabelle 9 Symptomgewicht (SW) und Differenzen zum klinischen (BL) bzw. cBIS-TG (DW)

Proband	SW [kg]	SW-BL [kg]	SW-DW [kg]
1	56,88	-1,62	-0,45
2	64,84	-1,66	-1,26
3	80,4	-3,6	-1,24
4	61,85	-1,65	-0,78
5	80,59	+0,09	-0,9
6	64,44	-0,56	-1,12
7	50,2	-1,3	-0,44
8	42,6	-1,4	-0,73
9	63,75	-3,25	-0,5
10	76,2	-4,8	-0,65
11	76,07	-0,43	-0,84
12	83,09	-0,91	+0,05
13	65,85	-2,65	-1,86
14	51,85	+0,55	-0,51
15	81,25	-1,25	-0,89
Mittelwert \pm SD	$66,66 \pm 12,68$	$-1,72 \pm 1,32$	$-0,81 \pm 0,44$

In Abbildung 12 ist der Abstand des klinischen TG und des cBIS-TG zum Symptomgewicht nochmals grafisch dargestellt.

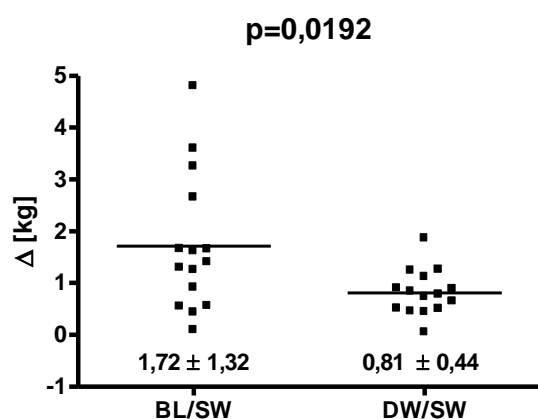


Abbildung 12

Vergleich der Differenzen: BL/SW: klinisches TG (BL) – Symptombgewicht (symptom weight, SW) und DW/SW: cBIS-TG (DW) – SW; SW entspricht dem Gewicht, bei welchem es zum Auftreten von Symptomen kam (z.B. Blutdruckabfall, Muskelkrämpfe).

4.1.3 Widerstandswerte (Resistivität)

Der Ausgangswert der Resistivität am Unterschenkel betrug (jeweils nach der HD-Behandlung) $17,35 \pm 4,72 \times 10^{-2} \Omega \text{ m}^3 \text{ kg}^{-1}$ (Männer $13,67 \pm 1,1$ und Frauen $19,19 \pm 4,79$), bei DW $18,07 \pm 4,3 \times 10^{-2} \Omega \text{ m}^3 \text{ kg}^{-1}$ und bei FU $19,05 \pm 5,44 \times 10^{-2} \Omega \text{ m}^3 \text{ kg}^{-1}$ (Vergleichswerte einer gesunden Population: Männer: $18,3 \times 10^{-2} \Omega \text{ m}^3 \text{ kg}^{-1}$; Frauen: $20 \times 10^{-2} \Omega \text{ m}^3 \text{ kg}^{-1}$). Der p-Wert des Zeiteffektes betrug dabei $p=0,3014$ (siehe Tabelle 10).

Eigene Untersuchungen an einer hiesigen Normalpopulation, sowie an chronisch Nierenkranken konnten Ergebnisse einer zuvor erfolgten Studie (ZHU ET AL., 2003) bestätigen bzw. erweitern. Es zeigte sich, dass die gemessene Resistivität signifikant niedriger bei chronisch niereninsuffizienten Patienten im Vergleich zu Nierengesunden ist ($14,5 \pm 3,2$ und $19,5 \pm 3,4 \times 10^{-2} \Omega \text{ m}^3 \text{ kg}^{-1}$, $p<0,0001$).

Tabelle 10 Übersicht der Ergebnisse der Resistivität nach Beendigung der HD

	BL	DW	FU
Resistivität [$10^{-2} \Omega \text{ m}^3 \text{ kg}^{-1}$]			
gesamt	$17,35 \pm 4,72$	$18,07 \pm 4,3$	$19,05 \pm 5,44$
weibliche Probanden	$19,19 \pm 4,79$	$19,18 \pm 4,41$	$20,08 \pm 5,64$
männliche Probanden	$13,67 \pm 1,06$	$15,85 \pm 3,43$	$14,96 \pm 1,43$
p-Wert Zeiteffekt	0,3014		

Bei einer von unserer Arbeitsgruppe durchgeführten Messung der Widerstandswerte bei einer Vergleichspopulation gesunder ($n=40$) und chronisch niereninsuffizienter Probanden

(n=53), konnte man erkennen, dass die Resistivitätswerte mit abnehmender Nierenfunktion sinken (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11 Übersicht der Ergebnisse der Resistivität einer Vergleichspopulation (k.A.=keine Angabe möglich; * nur ein Proband eingeschlossen)

CKD Stadien nach KDIGO	1	2	3	4	5
Resistivität[$10^{-2} \Omega \text{ m}^3 \text{ kg}^{-1}$]					
gesamt	18,869273	15,072667	14,41785	12,774143	11,7685
weibliche Probanden	19,609905	15,888	15,5655	12,6675	k.A.
männliche Probanden	18,088211	14,583467	13,926	13,414	11,7685*

4.1.4 Reproduzierbarkeit der cBIS-TG-Schätzung

Um eine Aussage bezüglich der Reproduzierbarkeit der gemessenen cBIS-TG zu treffen, wurde der Variationskoeffizient aus 3 wiederholten Messungen bei aufeinanderfolgenden HD-Behandlungen bei jedem Probanden bestimmt. Dieser beträgt im Mittel $0,26 \pm 0,15$ % (Streubreite 0,1-0,66 %). Der p-Wert beträgt hierbei $p=0,1918$ mit $R^2=0,1272$, was keinem signifikanten Trend entspricht. Die Ergebnisse der einzelnen Probanden sind in Abb. 13 dargestellt. Aus der Abbildung geht hervor, dass der Variationskoeffizient nicht von der absoluten Höhe des Gewichtes abhängig ist. Das bedeutet, dass die Messmethodik keinen systematischen Fehler in Abhängigkeit des Probandengewichtes aufweist. Bei einem 75 kg schweren Patienten entspräche der mittlere Variationskoeffizient von 0,26% einem absoluten Gewicht von 195 Gramm.

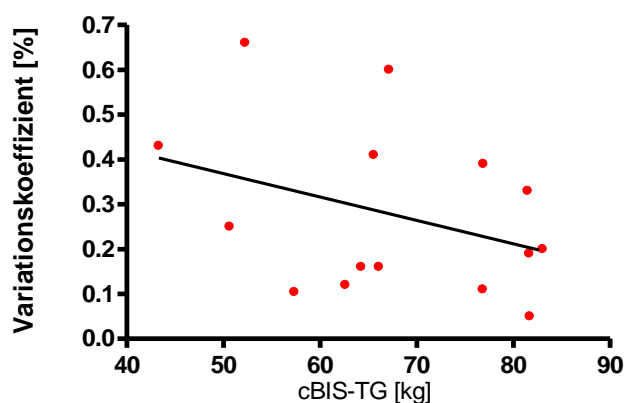


Abbildung 13

Variationskoeffizienten der cBIS-TG-Schätzungen bei den einzelnen Probanden in Abhängigkeit vom Gewicht.

4.1.5 Ultrafiltrationsvolumina und Ultrafiltrationsraten

Das Ultrafiltrationsvolumen (UFV) wird vor Beginn der HD durch das zu erreichende Zielgewicht festgelegt. Zum Zeitpunkt der Baseline-Messungen betrug das UFV 2011 ± 992 ml (95% KI: 1462-2561 ml) und sank im Folgenden auf 1973 ± 952 ml (95% KI: 1446-2501 ml) und nach 6 Monaten auf 1904 ± 814 ml (95% KI: 1357-2451 ml). Dies entspricht einer durchschnittlichen Reduktion um 107 ml. Die UF-Raten blieben dabei relativ konstant und betrugen 497 ± 218 ml/h (95% KI: 376-618 ml), 493 ± 229 ml/h (95% KI: 366-619 ml) und 498 ± 198 ml/h (95% KI: 366-631 ml). Der p-Wert des Zeiteffektes betrug für das UFV $p=0,9608$ und für die UFR $p=0,8503$. Tabelle 12 gibt einen Überblick über die Ultrafiltrationsvolumina und Ultrafiltrationsraten im Studienverlauf.

Tabelle 12 Übersicht über UF-Volumina und UF-Raten mit p-Wert des Zeiteffekts

	BL	DW	FU	p-Wert Zeiteffekt
UF-Volumen [ml]	2011 ± 992	1973 ± 952	1904 ± 814	0,9608
UF-Rate [ml/h]	497 ± 218	493 ± 229	499 ± 198	0,8503

4.2 Blutdruck und Herzfrequenz

Eine Übersicht über die Ergebnisse der Blutdruck- und Pulsmessungen ist in Tabelle 13 aufgeführt. Dabei zeigte sich, dass der systolische Blutdruck vor allem vor HD zwischen klinischem TG (BL) und cBIS-TG von initial $157,9 \pm 17,5$ mmHg auf $143,8 \pm 19$ mmHg fiel und dann bei der Follow-up Untersuchung (FU) $149 \pm 20,9$ mmHg betrug. Ähnliches wurde beim MAP und bei der Herzfrequenz beobachtet. Dabei betrug der MAP $107,1 \pm 11,6$ mmHg, $99,1 \pm 9,6$ mmHg und $101,2 \pm 10,2$ mmHg und die Pulsraten betrugen $74 \pm 10 \text{ min}^{-1}$, $68 \pm 9 \text{ min}^{-1}$ und $71 \pm 10 \text{ min}^{-1}$.

Tabelle 13 Blutdrücke und Herzfrequenzen (HF) im Studienverlauf

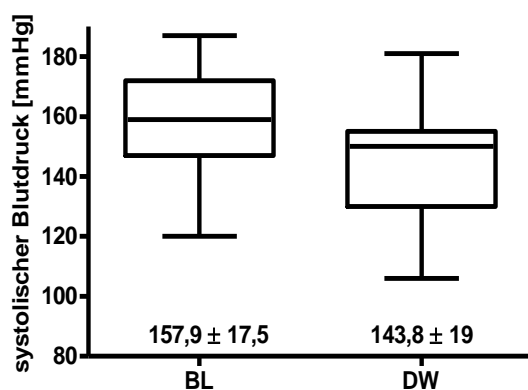
	BL	DW	FU	p-Wert Zeiteffekt
vor HD				
Blutdruck[mmHg]				
systolisch	157,9 ± 17,5	143,8 ± 19	149,1 ± 20,9	0,0664
diastolisch	81,7 ± 11,2	77,2 ± 9,2	79,4 ± 10,3	0,2903
MAP	107,1 ± 11,6	99,1 ± 9,6	101,2 ± 10,2	0,0845
HF [min ⁻¹]	74,7 ± 9,6	67,7 ± 8,9	71,5 ± 9,8	0,009
nach HD				
Blutdruck[mmHg]				
systolisch	149,1 ± 23,6	145,3 ± 29,2	148 ± 25,1	0,8620
diastolisch	80,5 ± 11,2	81,7 ± 11,6	75,4 ± 11,3	0,2180
MAP	103,4 ± 12,8	103,3 ± 15,6	99,6 ± 12,6	0,6054
HF [min ⁻¹]	73,1 ± 8,4	71,5 ± 12,2	69,1 ± 12,2	0,1085

4.2.1 Systolische Blutdruckwerte

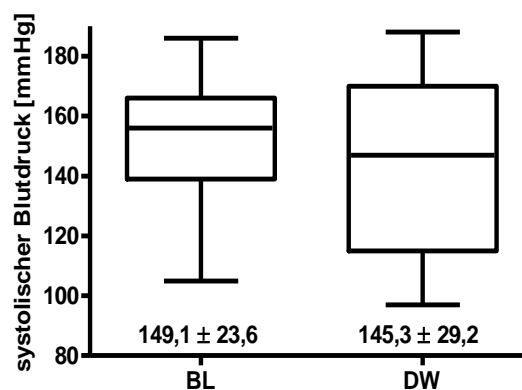
Die systolischen Blutdruckwerte vor HD (nach HD) betrugen anfangs 157,9 ± 17,5 mmHg (149,1 ± 23,6), dann 143,8 ± 19 mmHg (145,3 ± 29,2) und schließlich 149,1 ± 20,9 mmHg (148 ± 25,1). Der p-Wert bei dem Vergleich zwischen BL und DW betrug für den systolischen Blutdruck vor Beginn der HD p=0,026 und der p-Wert des Zeiteffektes betrug dabei p=0,0664 (nach HD: p=0,8620). Die Abbildungen 14 und 15 zeigen grafisch die Veränderung des systolischen Blutdruckes vor HD und nach Beendigung der HD.

Abbildung 14

systolischer Blutdruck vor HD

**Abbildung 15**

systolischer Blutdruck nach HD



4.2.2 Diastolische Blutdruckwerte

Die diastolischen Blutdruckwerte betrugen vor HD (nach HD) bei BL $81,7 \pm 11,2$ mmHg ($80,5 \pm 11,2$ mmHg), bei Erreichen des DW $77,2 \pm 9,2$ mmHg ($81,7 \pm 11,6$ mmHg) und bei FU $79,4 \pm 10,3$ mmHg ($75,4 \pm 11,3$ mmHg). Die Abbildungen 16 und 17 zeigen die grafische Darstellung der Ergebnisse. Der p-Wert des Zeiteffektes betrug $p=0,2903$ (nach HD: $p=0,2180$).

Abbildung 16

diastolischer Blutdruck vor HD

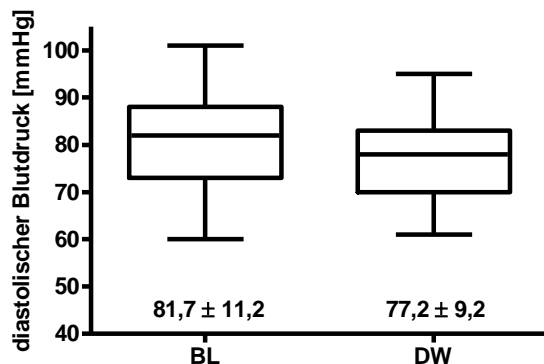
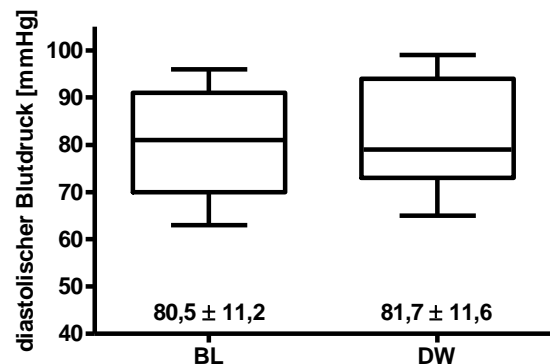


Abbildung 17

diastolischer Blutdruck nach HD



4.2.3 Mittlerer arterieller Blutdruck

Der mittlere arterielle Blutdruck betrug vor HD (nach HD) bei BL $107,1 \pm 11,6$ mmHg ($103,4 \pm 12,8$ mmHg), bei DW $99,1 \pm 9,6$ mmHg ($103,3 \pm 15,6$ mmHg) und bei FU $101,2 \pm 10,2$ mmHg ($99,6 \pm 12,6$ mmHg).

Abbildung 18

Veränderung des MAP vor dem Beginn der HD

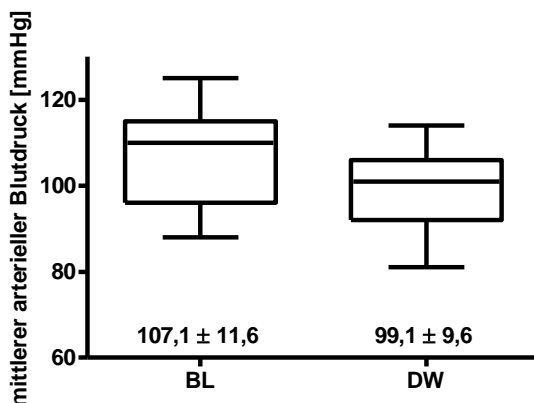
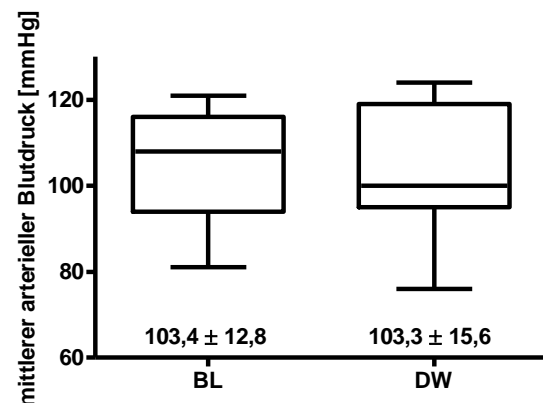


Abbildung 19

Veränderung des MAP nach Beendigung der HD



In Abbildung 18 und 19 sind dabei die Ergebnisse bei BL und DW als Diagramm dargestellt. Hierbei betrugen die p-Werte des Zeiteffektes $p=0,0845$ (nach HD: $p=0,6054$).

4.2.4 Pulsraten / Herzfrequenz

Die Herzfrequenz betrug vor HD (nach HD) bei BL initial $74,7 \pm 9,6$ Schlägen pro Minute ($73,1 \pm 8,4 \text{ min}^{-1}$), bei DW $67,7 \pm 8,9 \text{ min}^{-1}$ ($71,5 \pm 12,2 \text{ min}^{-1}$) und bei FU $71,5 \pm 9,8 \text{ min}^{-1}$ ($69,1 \pm 12,2 \text{ min}^{-1}$). Abbildung 20 und 21 stellen die Veränderung der Herzfrequenz vor und nach HD im Vergleich zwischen BL und DW grafisch dar.

Abbildung 20

Herzfrequenz vor HD

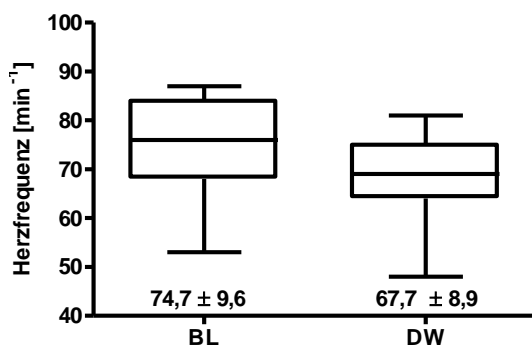
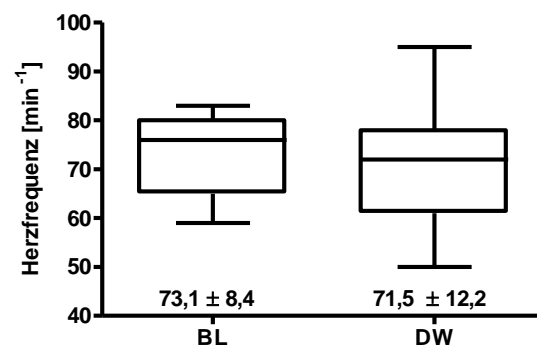


Abbildung 21

Herzfrequenz nach Ende der HD



Der p-Wert des Zeiteffekts betrug für die Werte vor HD $p=0,009$ und für nach HD $p=0,1085$.

4.3 Blutvolumenmonitoring

Die Änderungen des relativen Blutvolumens am Ende der HD-Behandlung ist in Tabelle 14 aufgezeigt. Von initial $7,22 \pm 4,73\%$ (95% KI: -10,22 bis -4,21) Abnahme des BV im Verlauf der HD, stieg dieser Wert auf $9,1 \pm 4,71\%$ (95% KI: -11,98 bis -6,29) bei Erreichen des cBIS-TG und betrug nach 6 Monaten follow-up $8,18 \pm 5,15\%$ (95% KI: -12,14 bis -4,22).

Der p-Wert des Zeiteffektes für das BVM betrug $p=0,1229$. Bei einem direkten Vergleich der Werte mittels gepaarten t-Tests zeigte sich folgende Ergebnisse: BL vs. SW: $p=0,0171$; BL vs. DW: $p=0,0119$; DW vs. SW: $p=0,8732$.

Tabelle 14 Ergebnisse der BVM-Messungen [in %]

Proband	BL	DW	FU	Auftreten von Symptomen(SW)
1	-4,0	-3,5	-10,0	-6
2	-11,1	-12,9	-19,0	-14,5
3	-6,6	-9,4	-	-9,1
4	*	-11,4	-8,5	-11,4
5	-5,4	-6,3	-7,5	-12,3
6	-9,8	-11,5	-	-8,6
7	-3,0	-10,5	-	-2,1
8	-4,8	-6,0	-1,4	*
9	-4,7	-1,0	-6,3	-9,7
10	-3,7	-7,3	*	-14
11	-5,0	-6,4	-8,4	-1,5
12	*	-14,1	-	-15,4
13	-8,6	*	-10,4	*
14	-19,9	-18,5	*	-25,2
15	*	*	-2,1	*
(16)	(-8,4)	-	-	-
Mittelwert \pm SD	-7,22 \pm 4,73	-9,14 \pm 4,71	-8,18 \pm 5,15	-10,82 \pm 6,39

*: technischer Sensordefekt; -: keine Messung (z.B. nach Ausscheiden eines Pat.)

4.4 Bioimpedanzanalyse

Bei der Single-frequency Bioimpedanzanalyse mit 50 kHz wurden folgende, in Tabelle 15 als Übersicht dargestellt, Ergebnisse ermittelt:

Tabelle 15 Ergebnisse der single-frequency Bioimpedanzanalyse vor und nach HD (Messung mit 50 kHz)

	BL	DW	FU	p-Wert Zeiteffekt
vor HD				
Resistanz; $R_z[\Omega]$	587,7 \pm 137,1	610,7 \pm 126,4	659,2 \pm 134,1	0,0729

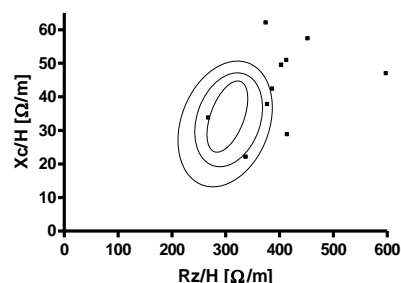
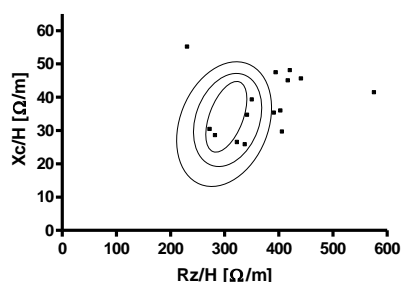
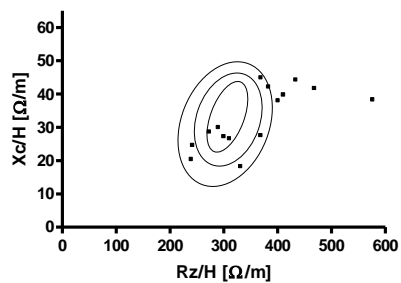
Reaktanz; $X_c[\Omega]$	$53,7 \pm 14,3$	$61,9 \pm 13,6$	$70,5 \pm 19,9$	0,0042
Phasenwinkel $\Phi[^\circ]$	$4,98 \pm 1,0$	$5,9 \pm 2,2$	$5,9 \pm 1,9$	0,1244
$R_z/H[\Omega/m]$	$359,9 \pm 91,4$	$373,2 \pm 83,0$	$402,9 \pm 84,9$	0,0832
$X_c/H[\Omega/m]$	$32,8 \pm 8,9$	$37,8 \pm 9$	$43,1 \pm 12,7$	0,005
Körperzellmasse/BCM[kg]	$23,0 \pm 7,1$	$25,1 \pm 14,1$	$21,8 \pm 7,1$	0,5514
ECW[%]	$49,1 \pm 6,4$	$46,6 \pm 7,8$	$44,4 \pm 6,6$	0,1336
Ruheumsatz[kcal]	$1434,1 \pm 405,6$	$1558 \pm 909,1$	$1313,3 \pm 431,5$	0,5236
BCM-Index	$8,4 \pm 2,3$	$9,4 \pm 5,7$	$8,1 \pm 2,5$	0,5294
nach HD				
Resistanz; $R_z[\Omega]$	$633,9 \pm 135,8$	$678,4 \pm 111,3$	$729,4 \pm 127,1$	0,0507
Reaktanz; $X_c[\Omega]$	$61,4 \pm 19,2$	$63,9 \pm 15,0$	$74,9 \pm 28,5$	0,0563
Phasenwinkel $\Phi[^\circ]$	$5,5 \pm 1,4$	$5,2 \pm 1,0$	$5,8 \pm 2,1$	0,1448
$R_z/H[\Omega/m]$	$388,0 \pm 91,2$	$414,7 \pm 76,1$	$446,1 \pm 83,3$	0,0607
$X_c/H[\Omega/m]$	$37,5 \pm 12$	$38,98 \pm 9,5$	$45,5 \pm 16,1$	0,0569
Körperzellmasse[kg]	$22,5 \pm 8,2$	$18,9 \pm 4,4$	$20,1 \pm 7,5$	0,0529
ECW[%]	$48,4 \pm 8,3$	$49,5 \pm 5,3$	$46,9 \pm 8,3$	0,1728
Ruheumsatz[kcal]	$1298,9 \pm 386,9$	$1156,5 \pm 269,4$	$1232,5 \pm 462,5$	0,1539
BCM-Index	$8,3 \pm 2,7$	$7 \pm 1,5$	$7,4 \pm 2,4$	0,0605

Vektoranalyse

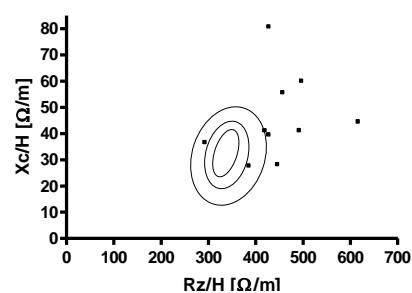
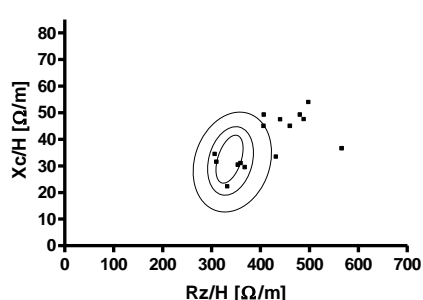
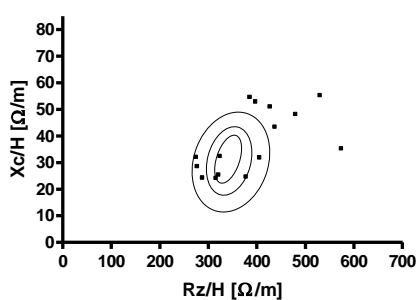
Bei der Vektoranalyse sind die Quotienten Widerstand zur Körpergröße (Ordinate) und Blindwiderstand zur Körpergröße (Abszisse) grafisch gegenübergestellt. Der Quotient R_z/H ergab vor HD bei der BL-Messung $359,9 \pm 91,4 \Omega/m$ (nach HD: $388 \pm 91,2 \Omega/m$), bei DW $373,2 \pm 83 \Omega/m$ (nach HD: $414,7 \pm 76,1 \Omega/m$) und bei FU $402,9 \pm 84,9 \Omega/m$ (nach HD: $446,1 \pm 83,3 \Omega/m$). Der Quotient X_c/H betrug bei BL $32,8 \pm 8,9 \Omega/m$ (nach HD: $37,5 \pm 12 \Omega/m$), bei DW $37,8 \pm 9 \Omega/m$ (nach HD: $38,98 \pm 9,5 \Omega/m$) und bei FU $43,1 \pm 12,7 \Omega/m$ (nach HD: $45,5 \pm 16,1 \Omega/m$). In den folgenden Abbildungen sind die Ergebnisse der einzelnen Probanden zu den jeweiligen Zeitpunkten zu Beginn der Dialyse (Abb.22-24) bzw. nach der Dialyse (Abb.25-27) gegeneinander aufgetragen und dargestellt. In die Diagramme sind jeweils die 50%-, 75%- und 95%-Normellipsen eingezeichnet.

Abbildungen 22, 23 und 24

Darstellung der Vektoranalyse vor HD bei BL (oben links), erreichtem DW (oben rechts) und bei FU (unten links). Dargestellt sind jeweils die 50%-, 75%- und 95%-Normellipsen.

**Abbildung 25, 26 und 27**

Darstellung der Vektoranalyse nach HD bei Baseline (oben links), erreichtem TG (oben rechts) und nach 6 Monaten (unten links). Dargestellt sind jeweils die 50%-, 75%- und 95%-Normellipsen.



4.5 Bestimmung von NT-pro BNP im Serum

In Tabelle 16 sind die NT-pro BNP Werte jedes Probanden vor und nach HD aufgeführt.

Tabelle 16 Konzentrationen von NT-pro BNP im Serum (in ng/ml)

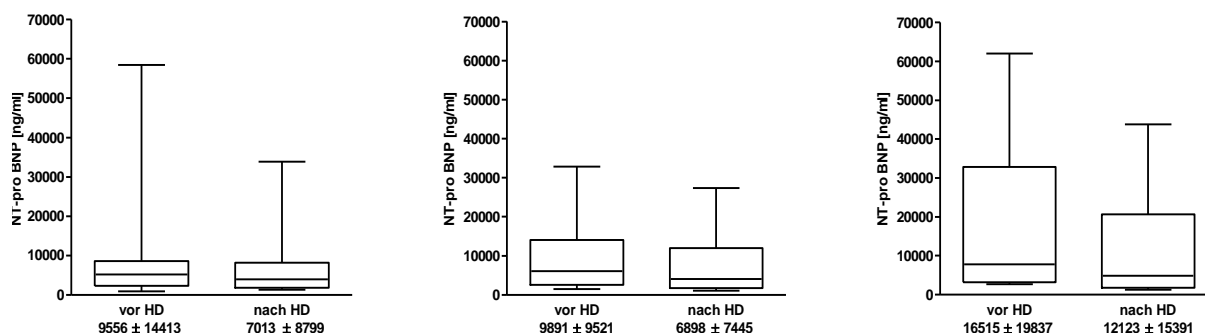
Proband	BL		DW		FU	
	vor HD	nach HD	vor HD	nach HD	vor HD	nach HD
1	8623	n.n.	32868	27397	10498	1237
2	904,4	n.n.	2287	1627	2778	7730
3 [‡]	1734	1455	2450	1821	-	-
4	6296	5138	6301	4215	8640	4877
5	20624	13333	19884	11575	32858	20645
6 [‡]	5164	6363	-	-	-	-
7 [‡]	7444	3949	11005	5029	-	-
8	5176	3323	5911	3211	3216	1760
9	11176	7417	7572	4571	4833	3101
10	1694	1327	2679	1551	5203	4512
11	7682	8982	12090	14838	41171	43819
12 [‡]	2297	1873	1515	1097	-	-
13	58439	33842	24681	13309	61963	38600
14	2630	1785	5109	3834	17783	5271
15	3442	2386	4115	2494	2724	1806
16 [‡]	174870	119400	-	-	-	-
Mittelwert ± SD	9556 ± 14413	7013 ± 8799	9891 ± 9521	6898 ± 7445	16515 ± 19837	12123 ± 15391
Median	5176	3949	6106	4025	7783	4877
	p-Wert Zeiteffekt					
vor HD	0,2517					
nach HD	0,3416					

[‡] Werte der Probanden wegen Zwischenausscheidkriterien nicht erhoben; [‡] Werte wegen stattgehabter Transplantation nicht erhoben

Die Werte betrugen im Mittel bei Beginn 9556 ± 14413 ng/ml vor und 7013 ± 8799 ng/ml nach Beendigung der HD, bei cBIS-TG waren diese 9891 ± 9521 ng/ml bzw. 6898 ± 7445

ng/ml und betrugen nach 6 Monaten 16515 ± 19837 ng/ml bzw. 12123 ± 15391 ng/ml. In Abbildung 28 ist dies grafisch dargestellt.

Abbildung 28 NT-pro BNP Werte jeweils vor und nach HD: links: BL, Mitte: DW, rechts: FU



Der p-Wert des Zeiteffektes betrug für die Werte vor Beginn der HD $p=0,2517$ und nach HD $p=0,3416$.

4.6 Bestimmung des Inferior Vena Cava Diameters mittels Sonografie

Die durch die Ultraschalluntersuchung im Anschluss an die HD gemessenen Weiten der unteren Hohlvene sind in Tabelle 17 aufgeführt. Dabei sind jeweils die Werte (in Millimeter) in Inspirations- und Expirationsstellung gegenübergestellt. Die Mittelwerte betrugen zu den drei Messzeitpunkten (BL, DW, FU) inspiratorisch $3,1 \pm 5$ mm, $4,8 \pm 6,4$ mm und $4,7 \pm 4,4$ mm sowie expiratorisch $11,2 \pm 5,4$ mm, $12,5 \pm 5,9$ mm und $11,3 \pm 6,5$ mm. Bei Proband Nr. 12 konnten nach Erreichen des cBIS-TG wegen limitierter Untersuchungsbedingungen (Pat. nicht nüchtern, zystische Veränderungen intrahepatisch) keine Messwerte ermittelt werden.

Tabelle 17 Ergebnisse der Messungen des Vena Cava Diameters in Inspiration und Expiration (alle Angaben in mm)

Proband	BL		DW		FU	
	inspiratorisch	expiratorisch	insp.	exp.	insp.	exp.
1	0	15	0	13,9	5,6	8,5
2	0	4,7	0	6,5	6,3	6,3
3 [‡]	7,3	16,9	4,6	19,5	-	-
4	1,6	6,4	5,2	5,2	0	5,8
5	5,0	10,0	0	11	0	6,4
6 [‡]	0	11	-	-	-	-

7 [‡]	13,0	17,8	2,8	10,9	-	-
8	4,3	10,1	5,7	8,1	11,4	15,15
9	0	6,0	13,0	22,5	0	0
10	0	16,3	0	10,7	2,7	17,1
11	0	14,6	0,2	13,0	0	17,5
12 [‡]	0	0	n.m.	n.m.	-	-
13	15,2	17,8	7,0	12,0	7,1	10,6
14	0	7,5	2,0	6,0	8,0	15,0
15	0	13,1	21,7	23,1	11,0	21,6
16 [‡]	14,0	14,0	-	-	-	-
	BL		DW		FU	
	insp.	exsp.	insp.	exsp.	insp.	exsp.
Mittelwert ± SD	3,1 ± 5	11,2 ± 5,4	4,8 ± 6,4	12,5 ± 5,9	4,7 ± 4,4	11,3 ± 6,5
Median	0	11	2,8	11	5,6	10,6
Min / Max	0 / 15,2	0 / 17,8	0 / 21,7	0 / 23,1	0 / 11,4	0 / 21,6
95% KI	0,3-5,9	8,2-14,1	1-8,6	8,9-16,1	1,8-7,7	6,9-15,6
inspiratorisch expiratorisch	p-Wert Zeiteffekt					
	0,6138 0,8367					

[‡] Patient ausgeschieden; [‡] Patient transplantiert; n.m. ≙ nicht messbar

Die p-Werte des Zeiteffektes betrugen in Inspirationsstellung $p=0,6138$ und in Expirationsstellung $p=0,8367$.

4.7 Elektrokardiographie

Bei der Auswertung der aufgezeichneten EKG betrugen die Hypertrophieindices zu den drei Messpunkten für das linke Herz mit der Methode nach Sokolow-Lyon $2,65 \pm 1,36$ mV, $2,33 \pm 1,27$ mV und $2,16 \pm 0,81$ mV und mit der Methode nach Lewis $1,18 \pm 1,19$ mV, $0,89 \pm 1,16$ mV und $1,03 \pm 1,19$ mV. Demgegenüber ergab die Bestimmung der Hypertrophieindices des rechten Herzens mit der Methode nach Sokolow-Lyon $0,75 \pm 0,94$ mV, $0,83 \pm 0,92$ mV und $0,99 \pm 0,71$ mV und mit der Methode nach Whitebock $0,62 \pm 0,56$ mV, $0,55 \pm 0,53$ und $0,42 \pm 0,7$ mV. Alle Ergebnisse sind in Tabelle 18 zusammengefasst.

Tabelle 18 Hypertrophieindizes im EKG

	BL	DW	FU
Sokolow-Lyon links [mV]	2,65 ± 1,36	2,33 ± 1,27	2,16 ± 0,81
95% KI	1,9-3,4	1,62-3,03	1,61-2,7
Median	2,5	2,1	2,0
Min /Max	1,1/5,8	0,3/5,2	0,7/3,5
p-Wert Zeiteffekt	0,0338		
Lewis [mV]	1,18 ± 1,19	0,89 ± 1,16	1,03 ± 1,19
95% KI	0,52-1,84	0,25-1,53	0,23-1,83
Median	1,3	1,0	1,15
Min/Max	-0,8/4,2	-1,1/3,6	-1,2/3,1
p-Wert Zeiteffekt	0,1174		
Sokolow-Lyon rechts [mV]	0,75 ± 0,94	0,83 ± 0,92	0,99 ± 0,71
95% KI	0,24-1,27	0,32-1,34	0,52-1,47
Median	0,4	0,5	0,9
Min/Max	0/3,8	0/3,8	0,2/2,8
p-Wert Zeiteffekt	0,7828		
Whitebock [mV]	0,62 ± 0,56	0,55 ± 0,53	0,42 ± 0,7
95% KI	0,31-0,93	0,25-0,85	-0,05-0,89
Median	0,6	0,5	0,4
Min/Max	-0,4/1,6	-0,3/1,7	-1,2/1,3
p-Wert Zeiteffekt	0,6990		

Aus den Ergebnissen ergaben sich für die einzelnen Parameter ein p-Wert für den Zeiteffekt $p=0,0338$ für den Sokolow-Lyon-Index und $p=0,1174$ für den Lewis-Index linksventrikulär. Für den rechten Ventrikel betrugen die Werte $p=0,7828$ für den Sokolow-Lyon-Index und $p=0,699$ für den Whitebock-Index. Der Vergleich zwischen BL und DW ergab für den Sokolow-Lyon-Index $p=0,0245$ und für den Lewis-Index $p=0,0081$. Die Abbildungen 29 und 30 zeigen die Ergebnisse der linksventrikulären Hypertrophieindices noch einmal grafisch.

Abbildung 29 Sokolow-Lyon links im Vergleich zu allen drei Zeitpunkten (*p<0,05 vs. BL)

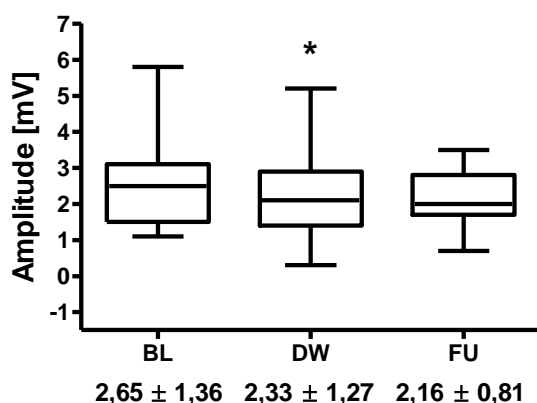
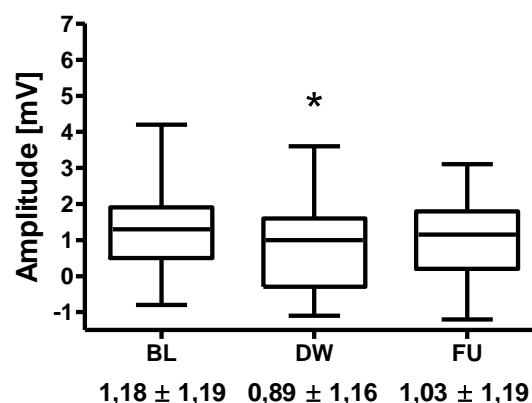


Abbildung 30 Lewis-Index im Verlauf des Untersuchungszeitraumes (*p<0,05 vs. BL)



4.8 Antihypertensive Medikation, Diuretika und Dosen der Erythropoietin-Derivate

Übersicht

Die Gesamtmenge an allen Medikamenten umfasste anfangs bei BL $9,93 \pm 9,35$ DDD, bei DW $9,64 \pm 9,54$ DDD und bei FU $10,24 \pm 9,99$ DDD. Der p-Wert des Zeiteffektes war $p=0,448$. Die DDD für die antihypertensiven Medikamente ergab bei BL $3,28 \pm 2,28$, bei DW $2,86 \pm 2,81$ und bei FU $3,36 \pm 3,05$ ($p=0,3685$). Für die Diuretika ergab sich bei BL $6,65 \pm 7,19$, bei DW $6,78 \pm 7,34$ und bei FU $6,88 \pm 7,91$ DDD ($p=0,437$). Die Menge an subkutan applizierten Erythropoietin betrug $13,36 \pm 9,43$, $11,04 \pm 10,26$ bzw. $15,04 \pm 8,18$ DDD ($p=0,164$). Der Vergleich zwischen BL und DW ergab einen signifikanten Unterschied ($p=0,0472$). Im Einzelnen sind alle Ergebnisse in Tabelle 19 aufgeführt.

Tabelle 19 Übersicht über die DDD aller Medikamente

	BL	DW	FU
Gesamt-DDD			
Mittelwert \pm SD	$9,93 \pm 9,35$	$9,64 \pm 9,54$	$10,24 \pm 9,99$
unteres 95 % KI	4,75	4,36	3,52
oberes 95 % KI	15,11	14,92	16,95
min/max	0 / 23,35	0 / 23,33	0 / 23,1
Median	6,0	3,57	4,66

p-Wert Zeiteffekt	0,448		
Antihypertensiva-DDD			
Mittelwert \pm SD	3,28 \pm 2,82	2,86 \pm 2,81	3,36 \pm 3,05
unteres 95 % KI	1,72	1,3	1,31
oberes 95 % KI	4,84	4,41	5,41
min/max	0 / 8,02	0 / 8	0 / 8
p-Wert Zeiteffekt	0,3685		
Diuretika-DDD			
Mittelwert \pm SD	6,65 \pm 7,19	6,78 \pm 7,34	6,88 \pm 7,91
unteres 95 % KI	2,66	2,71	1,57
oberes 95 % KI	10,63	10,85	12,19
min/max	0 / 15,33	0 / 15,33	0 / 15,33
p-Wert Zeiteffekt	0,437		
EPO-DDD			
Mittelwert \pm SD	13,36 \pm 9,43	11,04 \pm 10,26	15,04 \pm 8,18
unteres 95 % KI	8,14	5,36	9,54
oberes 95 % KI	18,58	16,73	20,54
min/max	0 / 33,33	0 / 33,33	3 / 33,33
p-Wert Zeiteffekt	0,1640		
p-Wert BL / DW	0,0472		

4.9 Kardiales MRT

Die Ergebnisse der MRT-Untersuchung beinhalten Daten von 12 Probanden, da 3 Teilnehmer aufgrund von Klaustrophobie nicht in die Durchführung der Untersuchung einwilligten. Tabelle 20 gibt eine Übersicht über die mittels MRT gemessenen Werte. Dabei ist zwischen linker und rechter Herzkammer unterschieden. „Normalisiert“ bedeutet, dass die Werte auf die Körperoberfläche bezogen korrigiert sind (linksventrikulärer Masseindex; LVMI). Die p-Werte des Zeiteffekts sind nochmals unterschieden zwischen dem Gesamtergebnis („gesamt“ – entspricht allen Probanden) und nur den Ergebnissen, bei denen die neu determinierten TG unter dem klinisch festgestellten TG liegen („ohne Anstieg“), da bei zwei

Probanden das cBIS-TG höher lag als das initial gemessene klinische TG. Bei diesen Patienten, die zu Beginn der Untersuchung als hypovolämisch waren kann man jedoch nicht erwarten, dass durch die Überführung in eine Euvolämie eine Verbesserung kardialer Parameter stattfindet.

Tabelle 20 Übersicht über die Ergebnisse der MRT-Untersuchung (die p-Werte ohne Anstieg bedeuten, dass hier nur die Ergebnisse der Probanden berücksichtigt wurden, bei denen es zu einer Reduktion enddialytischen Gewichtes kam)

	BL	DW	FU	p-Wert-Zeiteffekt	
				gesamt	ohne Anstieg
Linker Ventrikel					
EF absolut[%]	61,79 ± 9,00	63,2 ± 8,11	61,16 ± 10,14	0,6618	0,6429
myokardiale Masse [g]	145,24 ± 53,76	141,99 ± 54,91	137,33 ± 52,18	0,6089	0,8050
SD der HMM[g]	11,94 ± 8,91	10,51 ± 6,79	12,51 ± 6,85	0,3013	0,2683
Volumina[ml]					
enddiastolisch	101,53 ± 34,74	88,58 ± 22,12	92,66 ± 22,25	0,1355	0,1261
endsystolisch	40,13 ± 23,04	33,44 ± 14,05	36,66 ± 14,52	0,2364	0,2482
Schlagvolumen	61,4 ± 17,56	55,11 ± 11,63	56,01 ± 14,48	0,2082	0,1281
HMV[l/min]	4,52 ± 1,06	4,05 ± 0,7	4,23 ± 1,08	0,1547	0,0934
Normalisiert					
LVMI[g/m ²]	82,11 ± 30,43	81,07 ± 32,36	78,72 ± 29,37	0,7134	0,9523
SD der LVMI[g/m ²]	6,54 ± 4,53	5,86 ± 3,39	7,06 ± 3,81	0,3049	0,3359
Volumina[ml]					
Enddiastolisch	57,73 ± 21,19	50,64 ± 12,96	53,35 ± 12,5	0,1582	0,1444
Endsystolisch	23,01 ± 14,8	19,16 ± 8,72	21,1 ± 8,42	0,2627	0,2659
Schlagvolumen	34,72 ± 9,06	31,48 ± 6,12	32,25 ± 7,69	0,2428	0,1526
HMV[l/min]	2,56 ± 0,56	2,32 ± 0,44	2,48 ± 0,56	0,2930	0,1758
Rechter Ventrikel					
EF absolut[%]	55,16 ± 10,39	54,73 ± 5,67	55,81 ± 8,99	0,9412	0,9814
Volumina[ml]					

enddiastolisch	75,05 ± 22,28	70,87 ± 22,98	63,24 ± 15,08	0,1635	0,3340
endsystolisch	33,95 ± 14,29	32,17 ± 10,97	27,42 ± 6,69	0,2709	0,4874
Schlagvolumen	41,1 ± 14,85	38,7 ± 13,02	35,82 ± 11,68	0,3028	0,4534
HMV[l/min]	3,11 ± 1,21	2,81 ± 0,7	2,75 ± 0,99	0,1510	0,3262
Normalisiert					
Volumina[ml]					
Enddiastolisch	42 ± 10,32	39,94 ± 10,03	36,27 ± 7,25	0,2055	0,3877
Endsystolisch	18,85 ± 6,82	18,05 ± 4,78	15,68 ± 2,77	0,2791	0,4982
Schlagvolumen	23,15 ± 8,01	21,89 ± 6,08	20,59 ± 6,64	0,3923	0,5357
HMV [ml/min]	1,75 ± 0,69	1,6 ± 0,35	1,58 ± 0,58	0,2264	0,4264
Körperoberfläche[m ²]	1,77 ± 0,2	1,75 ± 0,2	1,74 ± 0,2		

4.9.1 Ejektionsfraktion

Die Messungen der Auswurfaktionen (Ejektionsfraktionen) des Herzens ergaben für den linken Ventrikel $61,79 \pm 9 \%$ (BL), $63,2 \pm 8,11 \%$ (DW) und $61,16 \pm 10,14 \%$ (FU) und für den rechten Ventrikel $55,16 \pm 10,39 \%$ (BL), $54,73 \pm 5,67 \%$ (DW) und $55,81 \pm 8,99 \%$ (FU). Geschlechterspezifisch ergaben die Werte des linken Ventrikel für die weiblichen Probanden $59,2 \pm 9,59\%$ (BL), $60,65 \pm 8,84\%$ (DW) und $59,08 \pm 9,05\%$ (FU) und für die männlichen Probanden $65,41 \pm 7,5\%$, $66,77 \pm 6,04 \%$ und $65,32 \pm 12,94 \%$. Der p-Wert des Zeiteffektes betrug für den linken Ventrikel $p=0,6618$ und für den rechten Ventrikel $p=0,9412$.

4.9.2 Volumina der Herzhöhlen

Die Volumina beider Ventrikel (jeweils in ml) sind gegliedert in endsystolisches und enddiastolisches Volumen, Schlagvolumen und das Herz-Minuten-Volumen. Dabei werden zum Einen die absoluten Werte und zum Anderen die auf die Körperoberfläche normalisierten Werte aufgeführt.

Volumina des linken Ventrikel

Das absolute endsystolische Volumen betrug im linken Ventrikel bei BL $40,13 \pm 23,04$ ml (enddiastolisch: $101,53 \pm 34,74$ ml), bei DW $33,44 \pm 13,05$ ml ($88,58 \pm 22,12$ ml) und bei FU $36,66 \pm 14,52$ ml ($92,66 \pm 22,25$ ml). Der Zeiteffekt war dabei endsystolisch $p=0,2364$

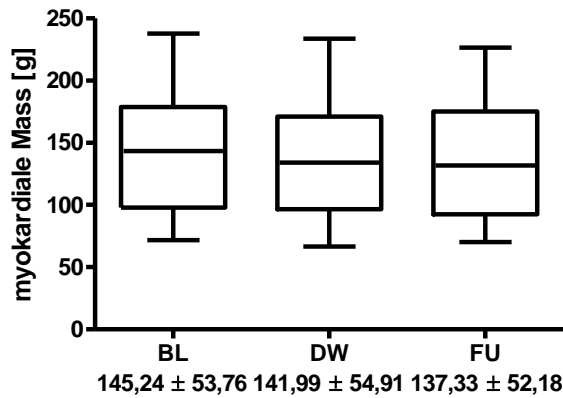
(enddiastolisch: $p=0,1355$). Die normalisierten Werte waren endsystolisch bei BL $23,01 \pm 14,8$ ml (enddiastolisch: $57,73 \pm 21,19$ ml), bei DW $19,16 \pm 8,72$ ml ($50,64 \pm 12,96$ ml) und bei FU $21,1 \pm 8,42$ ml ($53,35 \pm 12,5$ ml) und einem Wert für den Zeiteffekt mit $p=0,2627$ (enddiastolisch: $p=0,1582$). Die Schlagvolumina ergaben im Einzelnen als absolute (normalisierte) Werte bei BL $61,4 \pm 17,56$ ml (normalisiert: $34,72 \pm 9,06$ ml), bei DW $55,1 \pm 11,63$ ml ($31,48 \pm 6,12$ ml) und bei FU $56,01 \pm 14,4$ ml ($32,25 \pm 7,69$ ml) mit $p=0,2082$ (normalisiert: $p=0,2428$) für den Zeiteffekt. Die Herz-Minuten-Volumina betrugen absolut BL $4,52 \pm 1,06$ l/min (normalisiert: $2,56 \pm 0,56$ l/min), DW $4,05 \pm 0,7$ l/min ($2,32 \pm 0,44$ l/min) und FU $4,23 \pm 1,08$ l/min ($2,48 \pm 0,56$ l/min) und die p-Werte des Zeiteffektes betrugen $p=0,1547$ (normalisiert: $p=0,2930$).

Volumina des rechten Ventrikel

Für den rechten Ventrikel betrugen die absoluten endsystolischen Volumina bei BL $33,95 \pm 14,29$ ml (enddiastolisch: $75,05 \pm 22,28$ ml), bei DW $32,17 \pm 10,97$ ml ($70,87 \pm 22,98$ ml) und bei FU $27,42 \pm 6,69$ ml ($63,24 \pm 15,08$ ml) mit den Werten für den Zeiteffekt $p=0,2709$ (enddiastolisch: $p=0,1635$). Normalisiert betrugen die Werte bei BL $18,85 \pm 6,82$ ml (enddiastolisch: $42 \pm 10,32$ ml), bei DW $18,05 \pm 4,78$ ml ($39,94 \pm 10,03$ ml) und bei FU $15,68 \pm 2,77$ ml ($36,27 \pm 7,25$ ml) und $p=0,2791$ (enddiastolisch: $p=0,2055$) für den Zeiteffekt. Die Schlagvolumina betrugen absolut (auf KOF normalisiert) bei BL $41,1 \pm 14,85$ ml ($23,15 \pm 8,01$ ml), bei DW $38,7 \pm 13,02$ ml ($21,89 \pm 6,08$ ml) und bei FU $35,82 \pm 11,68$ ml ($20,59 \pm 6,64$ ml). Der p-Wert des Zeiteffektes betrug $p=0,3028$ (normalisiert: $p=0,3923$). Das HMV ergab folgende absolute (normalisierte) Werte: BL $3,11 \pm 1,21$ l/min ($1,75 \pm 0,69$ l/min), DW $2,81 \pm 0,7$ l/min ($1,6 \pm 0,35$ l/min) und FU $2,75 \pm 0,99$ l/min ($1,58 \pm 0,58$ l/min) und $p=0,1510$ (normalisiert: $p=0,2264$) für den Zeiteffekt.

4.9.3 Myokardiale Masse

Die myokardiale Masse (Herzmuskelmasse; HMM) wurde für den linken Ventrikel gemessen und ergab folgende Werte: BL $145,24 \pm 53,76$ g (linksventrikulärer Masseindex; LVMI: $82,11 \pm 30,43$ g/m²), DW $141,99 \pm 54,91$ g ($81,07 \pm 32,36$ g/m²) und FU $137,33 \pm 52,18$ g ($78,72 \pm 29,37$ g/m²). Die p-Werte des Zeiteffektes betrugen dabei gesamt $p=0,6089$ und $p=0,7134$ für den Masseindex. Die p-Werte bei dem Vergleich der Ergebnisse zwischen den einzelnen Zeitpunkten ergab $p=0,2983$ (BL vs. DW), $p=0,3582$ (DW vs. FU) und $p=0,8823$ (BL vs. FU). In Abbildung 31 sind die Ergebnisse als Diagramm dargestellt.

**Abbildung 31:**

Übersicht der Ergebnisse der linksventrikulären Muskelmasse im MRT im Verlauf des Beobachtungszeitraumes.

Die Ergebnisse zeigten geschlechtergetrennt für Frauen: BL $130,19 \pm 56,22$ g ($79,54 \pm 36,77$ g/m²), DW $127,31 \pm 59,51$ g ($78,69 \pm 40,11$ g/m²) und FU $122,8 \pm 49,97$ g ($74,23 \pm 33,21$ g/m²) und für Männer: BL $166,32 \pm 47,47$ g ($85,7 \pm 22,14$ g/m²), DW $162,54 \pm 45,54$ g ($84,41 \pm 21,06$ g/m²) und FU $166,37 \pm 52,45$ g ($87,71 \pm 22,59$ g/m²). Da nun bei Personen mit einem Anstieg des TG eine Verringerung der HMM nicht zu erwarten ist, wurden die Messungen für die Probanden, bei denen es ausschließlich zur Reduktion des TG kam, separat durchgeführt: BL $147,5 \pm 58,96$ g (LVMI: $84,42 \pm 33,06$ g/m²), DW $144,9 \pm 60,22$ g ($83,86 \pm 35,02$ g/m²) und FU $137,2 \pm 60,15$ g ($80,22 \pm 33,58$ g/m²) mit $p=0,8050$ (LVMI: $p=0,9523$) für den Zeiteffekt. Geschlechterspezifisch ergab dies folgende Werte für die weiblichen Probanden: BL $127,91 \pm 61,23$ g (LVMI: $80,42 \pm 40,2$ g/m²), DW $127,78 \pm 65,17$ g ($81,12 \pm 43,36$ g/m²) und FU $121,01 \pm 55,65$ g ($75,51 \pm 36,96$ g/m²) und für die männlichen Probanden: BL $176,9 \pm 47,52$ g (LVMI: $90,41 \pm 22,48$ g/m²), DW $170,54 \pm 48,35$ g ($87,97 \pm 22,52$ g/m²) und FU $177,65 \pm 68,84$ g ($91,98 \pm 30,19$ g/m²).

4.9.4 Diameter der Herzhöhlen und Wanddicken

Die gemessenen Diameter aller Herzhöhlen und die Dicke des interventrikulären Septums, der Lateralwand linksventrikulär sowie die entsprechenden p-Werte des Zeiteffekts sind in Tabelle 21 aufgeführt. Dabei ist bei den p-Werten des Zeiteffekts zwischen dem Ergebnis aller Probanden und dem Ergebnis der Probanden, deren cBIS-TG unter dem klinisch festgelegten TG lag, unterschieden.

Tabelle 21 Übersicht über die Werte der gemessenen Diameter der Herzhöhlen und p-Werte

	1) klin. TG	2) cBIS TG	3) cBIS TG 6	p-Wert Zeiteffekt	
Probanden	12	12	9	gesamt	ohne Anstieg
Durchmesser[cm]					
Rechter Vorhof	4,13 ± 0,58	3,98 ± 0,54	3,98 ± 0,56	0,4357	0,2998
Linker Vorhof	4,31 ± 0,64	3,97 ± 0,57	4,03 ± 0,6	0,0103	0,0162
- endsystolisch					
Rechter Ventrikel	2,06 ± 0,63	2,07 ± 0,64	1,84 ± 0,57	0,9238	0,9041
Linker Ventrikel	3,15 ± 0,74	2,79 ± 0,62	3,00 ± 0,59	0,0115	0,0253

Septum[cm]	1,70 ± 0,37	1,78 ± 0,39	1,67 ± 0,42	0,1427	0,4083
Lateralwand[cm]	1,62 ± 0,44	1,69 ± 0,39	1,54 ± 0,4	0,2134	0,1357
- enddiastolisch					
Rechter Ventrikel	3,46 ± 0,52	3,47 ± 0,54	3,34 ± 0,6	0,6917	0,1656
Linker Ventrikel	4,65 ± 0,55	4,29 ± 0,46	4,67 ± 0,59	0,0045	0,0252

Septum[cm]	1,34 ± 0,32	1,31 ± 0,34	1,76 ± 0,31	0,1839	0,1658
Lateralwand[cm]	0,97 ± 0,23	0,93 ± 0,29	0,89 ± 0,24	0,5157	0,3353

Enddiastolische Messungen

Am Ende der Diastole betrugen die Weiten für den rechten Ventrikel bei BL 3,46 ± 0,52 cm, bei DW 3,47 ± 0,54 cm und bei FU 3,34 ± 0,6 cm (p-Wert Zeiteffekt gesamt: p=0,6917 und ohne bei Patienten ohne TG-Anstieg: p=0,1656). Für den linken Ventrikel waren es bei BL 4,64 ± 0,55 cm, bei DW 4,29 ± 0,46 cm und bei FU 4,67 ± 0,59 cm (gesamt: p=0,0045; ohne TG-Anstieg: p=0,0252; siehe Abb. 32). Das Septum hatte eine Ausdehnung von BL: 1,34 ± 0,32 cm, DW: 1,31 ± 0,34 cm und FU 1,76 ± 0,31 cm (gesamt: p=0,1839; ohne TG-Anstieg: p=0,1658) und die Messung der Lateralwand links ergab BL: 0,97 ± 0,23 cm, DW: 0,93 ± 0,29

cm und FU: $0,89 \pm 0,24$ cm (gesamt: $p=0,5157$; ohne TG-Anstieg: $p=0,3353$). In Abbildung 32 und 33 sind die Ergebnisse der Messungen des linken Ventrikels als Übersicht nochmals grafisch dargestellt.

Endsystolische Messungen

Am Ende der Systole betrug der Durchmesser der rechten Herzkammer bei BL $2,06 \pm 0,63$ cm, bei DW $2,07 \pm 0,64$ cm und bei FU $1,84 \pm 0,57$ cm (p-Wert Zeiteffekt gesamt: $p=0,9238$ und ohne TG-Anstieg: $p=0,9041$). Für die linke Kammer war es BL $3,15 \pm 0,74$ cm, DW $2,79 \pm 0,62$ und FU $3 \pm 0,59$ cm (gesamt: $p=0,0115$ und ohne TG-Anstieg $p=0,0253$; siehe auch Abb. 33). Das Septum hatte eine Dicke von $1,7 \pm 0,37$ cm (BL), $1,78 \pm 0,39$ cm (DW) und $1,67 \pm 0,42$ cm (FU) (Zeiteffekt gesamt: $p=0,1427$ und ohne TG-Anstieg: $p=0,4083$). Für die Lateralwand ergaben sich $1,62 \pm 0,44$ cm (BL), $1,69 \pm 0,39$ cm (DW) und $1,54 \pm 0,4$ cm (FU) (gesamt: $p=0,2134$ und ohne TG-Anstieg: $p=0,1357$).

Abbildung 32 Durchmesser des linken Ventrikels enddiastolisch

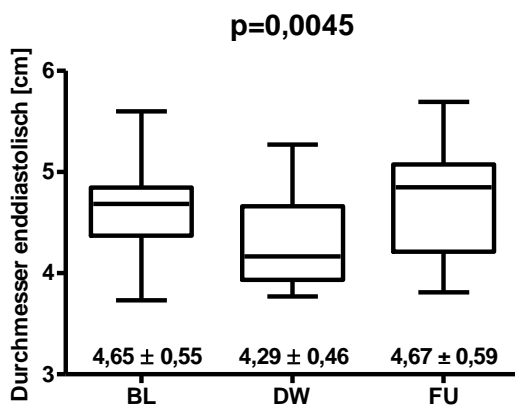
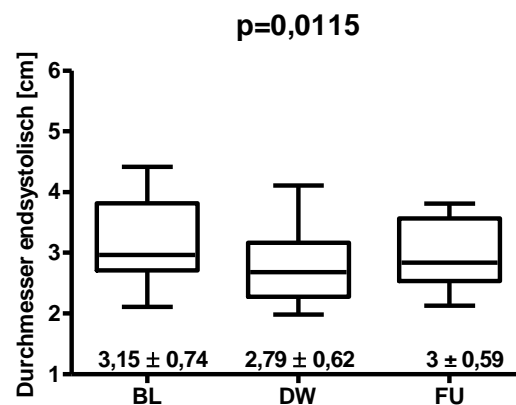
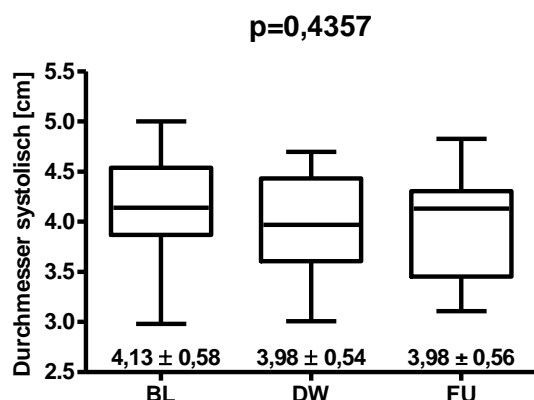
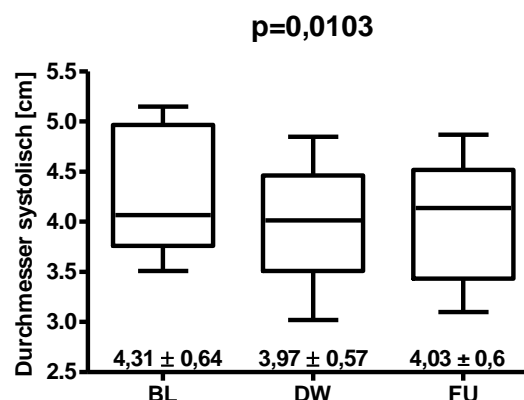


Abbildung 33 Durchmesser des linken Ventrikel endsystolisch



Diameter der Vorhöfe

Die Maße für die Vorhöfe wurden in der Systole gemessen und ergaben für das rechte Atrium $4,13 \pm 0,58$ cm (BL), $3,98 \pm 0,54$ cm (DW) und $3,98 \pm 0,56$ cm (FU) (p-Wert Zeiteffekt gesamt: $p=0,4357$; ohne TG-Anstieg $p=0,2998$). Links ergab die Messung $4,31 \pm 0,64$ cm (BL), $3,97 \pm 0,57$ cm (DW) und $4,03 \pm 0,6$ cm (FU) (gesamt: $p=0,0103$; ohne TG-Anstieg: $p=0,0162$). In den Abbildungen 34 und 35 sind die Ergebnisse jeweils bei Beginn (BL) und bei cBIS-TG (DW) grafisch dargestellt.

Abbildung 34 Durchmesser des rechten Atriums systolisch**Abbildung 35** Durchmesser des linken Atriums systolisch

4.9.5 Durchmesser der Vena Cava Inferior

Die Weite der unteren Hohlvene wurde transversal und sagittal ermittelt. Tabelle 22 gibt die Ergebnisse wieder. War die Weite transversal bei BL $2,41 \pm 0,38$ cm (sagittal: $1,82 \pm 0,28$ cm) erreichte sie bei DW $2,32 \pm 0,44$ cm (sagittal: $1,71 \pm 0,28$ cm) und betrug bei BL $2,32 \pm 0,27$ cm (sagittal: $1,65 \pm 0,32$ cm).

Tabelle 22 Diameter der Vena cava inferior und entsprechende p-Werte

	BL	DW	FU	p-Wert Zeiteffekt
Durchmesser [cm]				
transversal	$2,41 \pm 0,38$	$2,32 \pm 0,44$	$2,32 \pm 0,27$	0,1828
sagittal	$1,82 \pm 0,28$	$1,71 \pm 0,28$	$1,65 \pm 0,32$	0,0848

Der Zeiteffekt betrug $p=0,1828$ für den transversalen und $p=0,0848$ für den sagittalen Durchmesser der unteren Hohlvene. Eine Korrelation der sonografisch ermittelten sagittalen Durchmesser der VCI und der mittels MRT ermittelten sagittalen Durchmesser zeigte folgende Bestimmtheitsmaße: $R^2=0,0921$ (expiratorisch) und $R^2=0,0132$ (inspiratorisch).

4.9.6 Durchmesser der Lebervenen

Die Durchmesser der drei großen Lebervenen sind in Tabelle 23 aufgeführt und ergaben für die rechte Lebervene bei BL $0,53 \pm 0,18$ cm, bei DW $0,52 \pm 0,19$ cm und bei FU $0,49 \pm 0,19$ cm. Die linke Lebervene maß bei BL $0,52 \pm 0,22$ cm, bei DW $0,48 \pm 0,17$ cm und bei FU $0,43 \pm$

0,2 cm. Und die mittlere Lebervene ergab $0,52 \pm 0,19$ cm bei BL, bei DW $0,49 \pm 0,15$ cm und $0,51 \pm 0,18$ cm bei FU. Die Messung der einzelnen Lebervenen war nicht bei allen Probanden möglich, da zum Einen die Schichtdicke bei den MRT-Messungen und zum Anderen die Anatomie (z.B. Leberzysten) dies nicht zuließen (siehe Tabelle 23) .

Tabelle 23 Übersicht über die Größe der Lebervenen im MRT

	BL	DW	FU	p-Wert Zeiteffekt
Durchmesser[cm]				
Rechte Lebervene	$0,53 \pm 0,18$ (12)	$0,52 \pm 0,19$ (11)	$0,49 \pm 0,19$ (8)	0,5646
Linke Lebervene	$0,52 \pm 0,22$ (10)	$0,48 \pm 0,17$ (9)	$0,43 \pm 0,20$ (7)	0,1220
Mittlere Lebervene	$0,52 \pm 0,19$ (12)	$0,49 \pm 0,15$ (11)	$0,51 \pm 0,18$ (8)	0,6436

In Klammern(): Anzahl der Probanden, bei denen es möglich war, die Messung durchzuführen

Die p-Werte für den Zeiteffekt ergaben für die rechte Lebervene $p=0,5646$, die linke Lebervene $p=0,1220$ und die mittlere Lebervene $p=0,6436$.

5 Diskussion

5.1 Trockengewichte und Resistivität

Die Ergebnisse der verschiedenen TG-Schätzungen zeigen, dass mittels der cBIS-Methode das individuelle enddialytische Zielgewicht gegenüber der klinischen Schätzung durch den behandelnden Nephrologen in 11 von 15 Fällen reduziert werden konnte. Aufgrund der geringen Fallzahl konnte zwar keine statistische Signifikanz erreicht werden, allerdings kann man annehmen, dass der Großteil der Probanden (73,3%) überwässert gewesen ist. Denn nur bei 4 Studienteilnehmern (26,7%) musste das enddialytische Zielgewicht gegenüber der klinischen Schätzung angehoben werden. Dies zeigt zum Einen, dass bei der Mehrzahl der Patienten eine klinisch nicht erkennbare, asymptotische Überwässerung vorlag, welche in Bezug auf Folgeschäden aber durchaus pathophysiologisch relevant sein kann (hierauf wird in Bezug auf die Myokardmasse und die arterielle Hypertonie noch eingegangen). Zum Anderen war bei 4 Patienten die klinische Einschätzung des Gewichts zu niedrig, so dass die Patienten einer unnötig hohen Gefahr intradialytischer Symptome ausgesetzt waren, was ebenfalls eine enorme (negative) Bedeutung sowohl für die Lebensqualität als auch für die Morbidität hat.

Lag das klinisch determinierte Trockengewicht initial im Mittel noch 1,72 kg über dem Symptomgewicht, so zeigte sich durch die Einschätzung mittels cBIS nur noch ein Abstand von plus 0,81 kg. Die Tatsache, dass das mittels cBIS determinierte TG näher am Symptomgewicht liegt, jedoch trotzdem noch deutlich oberhalb zeigt, dass die Bestimmung des TG durch die cBIS-Messung eine präzisere und zugleich sichere Methode zur Festlegung des enddialytischen Zielgewichtes darstellt. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse lässt sich festhalten, dass die Probanden, im Vergleich zur klinischen Abschätzung, näher am Zustand der Euvolämie lagen. Andererseits gelingt durch diese Methode der TG-Bestimmung eine exaktere Festlegung des TG an einer Stufe, noch bevor klinische Symptome einer Hypohydratation wie Schwindel, Übelkeit, Blutdruckabfälle und Muskelkrämpfe auftreten. Die in dieser Untersuchung erhobenen Daten stehen diesbezüglich im Einklang mit der Untersuchung von Zhu und Kollegen (ZHU ET AL., 2008). In der vorliegenden Arbeit wurde jedoch erstmals eine längerfristige Beobachtung nach erfolgter Einstellung auf das cBIS-TG

über 6 Monate durchgeführt. Nach 6 Monaten zeigte sich, dass die im Follow up gemessenen Gewichte individuell angepasst, d.h. das TG wurde teilweise angehoben bzw. gesenkt und somit konnte eine präzisere TG-Kontrolle erreicht werden, ohne dass der Proband in Hypo- oder Hypervolämie geriet.

5.2 Blutdruck und antihypertensive Medikation

Neben der reinen Untersuchung der cBIS-Methodik lag ein Hauptfokus dieser Arbeit auf der Betrachtung der Auswirkungen einer optimierten Einstellung des enddialytischen Zielgewichts auf kardiovaskuläre Risiko-Marker. Hierzu wurden unter anderem das Ausmaß der arteriellen Hypertonie und die Menge der antihypertensiven Medikation untersucht. Es zeigte sich, dass es vor allem unmittelbar nach Erreichen des cBIS-TG zu einer Reduktion der systolischen, diastolischen und der mittleren Blutdruckwerte sowie der Herzfrequenz vor Beginn und nach Beendigung der Dialysebehandlung kommt. Dies bestätigen auch Ergebnisse aus vorangegangenen Studien zur TG-Bestimmung mittels cBIS-Technik (ZHU ET AL., 2004 UND 2008). Nach 6 Monaten stabilisierte sich dieser Effekt und die erhobenen Blutdruckwerte zeigten tendenziell eine weitere Reduktion.

Diese Ergebnisse konnten auch in einer Studie zur besseren Blutdruckeinstellung mittels Trockengewichtsreduktion bei hypertensiven Dialysepatienten beobachtet werden (AGARWAL ET AL., 2009). Hierbei konnte gezeigt werden, dass die Gewichtsreduktion mit einer Verminderung des systolischen Blutdruckes einhergeht, die einer Dosiswirkung eines antihypertensiven Medikaments entspricht, wenn nicht sogar stärker. Die Langzeit-Blutdruck-Einstellung hängt aber von einer konsequenten Re-Evaluation und Determination des TG mittels geeigneten Mitteln ab. Hierbei stellt die cBIS eine dementsprechend sichere und zuverlässige Methode dar.

Erhöhte Blutdruckwerte gelten als kardiovaskulärer Risikofaktor vor allem bei Patienten unter fortlaufender Dialysetherapie (SARAFIDIS ET AL., 2008). Die Werte vor allem vor und nach HD hängen mit dem Überleben von HD-Patienten zusammen (LACSON ET AL., 2007). Aufgrund der Tatsache, dass durch diese Methode der TG-Abschätzung und dem damit verbundenen positiven Effekt der Volumenreduktion hinsichtlich einer Blutdrucksenkung, könnte dies zu einer Reduktion von Morbidität und Mortalität infolge Hypervolämie bei Dialysepatienten beitragen. Bezüglich der postdialytischen Herzfrequenz konnte ein statistisch signifikanter

Zeiteffekt im Sinne eines Abfalles beobachtet werden. Im Mittel reduzierte sich die Herzfrequenz um 3-4 Schläge/min. Diese beobachtete Reduktion über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg ist als günstig zu werten, da erhöhte Frequenzen ebenfalls als unabhängiger Risikofaktor kardiovaskulärer Mortalität angesehen werden (CICE ET AL., 2008). Nach neuesten Daten ist es vor allem bei Dialysepatienten prognostisch empfehlenswert, die Blutdruckwerte anhand aller möglichen verfügbarer Agenzien und Methoden zu senken (HEERSPINK ET AL., 2009). Auch hier stellt dabei die cBIS-Technik eine vielversprechende Möglichkeit zu einer weiteren Optimierung über die klassische medikamentöse Therapie hinaus dar.

Über diesen Mechanismus könnte auch die Induktion der Reduktion des peripheren Widerstandes durch das reduzierte Volumen positiv beeinflusst werden, da die Hypervolämie neben hoher Kochsalzzufuhr als eine Ursache der Widerstandserhöhung und dem damit verbundenen Hypertonus bei HD-Patienten gesehen wird (GUYTON ET AL., 1980 UND WYSTRYCHOWSKI ET AL., 2007).

Bezüglich der Dosis applizierter Antihypertensiva konnten im Verlauf der Studie keine statistisch signifikanten Veränderungen beobachtet werden. Tendenziell zeigte sich jedoch eine Reduktion der verabreichten Dosis zwischen BL und cBIS-DW, was möglicherweise einem positiven Einfluss der verbesserten TG-Schätzung entspricht. Dieser Effekt wurde aber im Verlauf über 6 Monate abgeschwächt, was eventuell einer Progression der arteriellen Hypertonie zuzuschreiben ist.

Insgesamt erscheint es möglich, dass eine präzisere TG-Schätzung die Menge an verordneten Antihypertensiva reduzieren kann und somit auch zu einer Senkung der Behandlungskosten und Verbesserung der Medikamenten-Einnahme-Compliance von HD-Patienten beiträgt. Sicherlich kann dieser Aspekt jedoch nur unzureichend betrachtet werden, da aufgrund der geringen Fallzahl, die Power und Aussagekraft dieser Studie für endgültige Schlussfolgerungen nicht ausreicht.

5.3 Bestimmung von NT-pro BNP im Serum

Ein weiterer kardialer Risikomarker stellt das NT-pro BNP dar. Die ermittelten Serumwerte lagen bei allen Probanden deutlich über der Obergrenze des Referenzbereiches (≤ 161 pg/ml)

und bestätigen bekannte Erhebungen bei HD-Patienten, bei denen diese Werte ebenfalls deutlich erhöht waren (WAHL ET AL., 2004 UND SOMMERER ET AL., 2007).

Es zeigte sich jedoch in unserer Analyse, dass trotz der Anpassung und der Reduktion des enddialytischen Zielgewichtes, die NT-pro BNP-Serumwerte vor HD nicht sanken. Lediglich ein Absinken der Werte im Verlauf der Dialyse, also zwischen Beginn und Ende der Behandlung, war zu beobachten. Diese Abnahme reflektiert neben dem Volumenentzug mittels Ultrafiltration und dem damit verminderten Stimulus auf Ausschüttung des NT-pro BNP auch den Einfluss der HD-Behandlung im Sinne einer Elimination (WAHL ET AL., 2004 UND RICCI ET AL., 2009). Das Fehlen eines Absinkens der Werte im Verlauf der Studie, d.h. zwischen Baseline, Erreichen des cBIS-TG und follow up könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Nierenfunktion einen nicht unerheblichen Einfluß auf die Konzentration von NT-pro BNP hat. Ein beträchtlicher Anteil wird neben dem enzymatischen Abbau (KENNY ET AL., 1993; ESPINER ET AL., 1995 UND SMITH ET AL., 2000) glomerulär eliminiert (ALEHAGEN ET AL., 2003). Aufgrund unterschiedlicher Ausmaße der Nierenrestfunktion sind die Absolutwerte also auch nur eingeschränkt zu beurteilen.

Obwohl NT-pro BNP-Werte mit Volumen- und Blutdruckschwankungen positiv korrelieren (ROUEFF ET AL., 2008), ist ein strenger und von Störvariablen unabhängiger Zusammenhang mit dem enddialytischen Zielgewicht in der vorliegenden Arbeit nicht nachweisbar. Es war nicht möglich, BNP-Werte direkt in ein individuelles Trockengewicht zu „übersetzen“. Auch andere Autoren belegten bereits ein limitiertes Potenzial zur Abschätzung der Volumenüberladung bei HD-Patienten (LEE ET AL., 2003). Vielmehr kann NT-pro BNP als Teil der kardiovaskulären Risikostratifikation bei terminaler Niereninsuffizienz (SOMMERER ET AL., 2007 UND MADSEN ET AL., 2007) und als unabhängiger Prädiktor für die Gesamt-Mortalität und für kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Apoplex) (LINSSEN ET AL. 2010) herangezogen werden.

5.4 Blutvolumenmonitoring

Das durchgeführte Blutvolumenmonitoring zeigte eine Zunahme der Volumenkontraktion mit Erreichen des cBIS-TG gegenüber den Messungen zu Beginn der Studie. Bei den follow-up Untersuchungen nach 6 Monaten zeigte sich dieser Effekt etwas abgeschwächt. In der Zusammenschau der Daten dürfte die erhöhte Volumenkontraktion am ehesten dem

erhöhten Ultrafiltrationsvolumen geschuldet sein. Die Volumenkontraktion war bei den Behandlungen bei denen Symptome auftraten am größten im Vergleich zu den anderen Zeitpunkten. Es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied in der Volumenkontraktion zwischen Erreichen des cBIS-TG und dem Auftreten von Symptomen.

5.5 Vektoranalyse

Die Ergebnisse der klassischen Ganzkörper-Bioimpedanzanalyse zeigten eine teilweise signifikante Reduktion der Widerstände (R_z) und der Reaktanz (X_c) im Verlauf der Studie, sowohl vor als auch nach HD. Gleiches gilt auch für die Quotienten aus Resistivität und Körpergröße (R_z/H) bzw. Reaktanz und Körpergröße (X_c/H). Bei einer genaueren Betrachtung zeigte sich jedoch, dass die Vektoranalyse den Flüssigkeitshaushalt bei den untersuchten Patienten nur unzureichend widerspiegelte. Zur Baseline lagen 5 von 15 (Messung vor HD) bzw. 7 von 15 (Messung nach HD) Probanden außerhalb des 50%-Normbereiches. Diese Zahl vergrößerte sich im Verlauf der Studie mit zunehmender Annäherung an das Symptomgewicht bzw. das cBIS-gesteuerte Optimalgewicht noch weiter (vgl. Abb. 22-27), obwohl bei einer reliablen Messung hier im Gegenteil eine Verschiebung der Vektoren in den Normbereich hinein zu erwarten wäre. Des Weiteren zeigte sich bei Einzelbetrachtung der Probanden mit Vergleich der Messungen prä und post HD keine Verschiebung der Vektoren von außerhalb des Normbereiches nach innerhalb, wie es nach der Ultrafiltration während der Behandlung eigentlich der Fall sein müsste. Im Gegenteil dazu lag die Mehrzahl der Probanden eher außerhalb der Normellipsen als innerhalb, was einem zu trockenen Zustand, vor allem nach Abschluss des Beobachtungszeitraumes, entspricht. Aus den erhobenen Daten lässt sich folgern, dass die Vektoranalyse allenfalls einen groben Anhalt für den Flüssigkeitsstatus eines Patienten liefern kann und zur genauen Festlegung eines Optimalgewichtes nicht tauglich ist.

5.6 Bestimmung des Vena Cava Inferior Diameters mittels Sonografie und MRT

Hinsichtlich des sonografisch erhobenen Diameters der Vena Cava inferior, konnte man keinen Zeiteffekt beobachten. Dies lässt sich dahingehend interpretieren, dass trotz einer nachweislichen Gewichtsreduktion die Weite der unteren Hohlvene im Verlauf keine richtungsweisenden Veränderungen in Bezug auf eine Hyper- bzw. Hypovolämie zeigten.

Insofern kann die Bestimmung der Diameter der Vena Cava inferior zur Aussage bezüglich des Hydratationszustandes eines Patienten nur von relativer, allenfalls orientierender Bedeutung sein. Ähnliches zeigte bereits eine frühere Untersuchung an HD-Patienten (KATZARSKI ET AL., 1997), in welcher beschrieben wurde, dass die initial nach HD gemessenen IVCD zur TG-Abschätzung irreführend sein können, da es Stunden nach HD zu einem Refilling aus dem Interstitium in den Intravasalraum kommt. Somit kann diese Methode zur Identifizierung einer Hypervolämie herangezogen werden, aber zur TG-Bestimmung und – Festlegung gibt es Grenzen hinsichtlich der Präzision.

Ein weiterer Aspekt ist die ausgeprägte Untersucher-Abhängigkeit der Methode. Im Vergleich zwischen den sonografisch erhobenen Daten und den MRT-Messungen der IVCD zeigte sich keine akzeptable Korrelation der Ergebnisse.

5.7 Elektrokardiografie

Bei der Auswertung der aufgezeichneten elektrokardiografischen linksventrikulären Hypertrophieindizes (Sokolow-Lyon-Index links und Lewis-Index) konnte ein Zeiteffekt beobachtet werden, welcher im Falle des linksseitigen Sokolow-Index eine signifikante, im Falle des Lewis-Index und des Whitebock-Index eine tendenzielle Reduktion im Studienverlauf ergab.

Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass unter der Volumenreduktion und der damit reduzierten myokardialen Wandspannung die linksventrikuläre Muskelmasse elektrokardiografisch reduziert werden konnte.

In den parallel erhobenen Daten der Kardio-MRT-Untersuchungen konnte dies hinsichtlich einer tendenziellen Verminderung der linksventrikulären Muskelmasse bestätigt werden. Das EKG stellt aber zur quantitativen Bestimmung der linksventrikulären Masse keine geeignete Methode dar, da es lediglich Informationen über das vom Myokard generierte elektrische Feld liefert (BARACHOVA, 2009) und diesbezüglich der kernspintomographischen Untersuchung unterlegen ist.

5.8 Kardiales MRT

Bei den durchgeführten kardialen MRT-Messungen zeigte sich eine leichte tendenzielle Verbesserung der Ejektionsfraktion, welche obgleich biologisch relevant nicht statistisch

signifikant war. Der Effekt war nach 6 Monaten abgeschwächt, was einer möglichen Progression der kardiovaskulären Morbidität oder – aufgrund der geringeren Frequenz von Kontrolluntersuchungen im Vergleich zu den vorangehenden Studienphasen – einer weniger straffen Volumenkontrolle zuzuschreiben sein könnte. Die Werte lagen, bezogen auf eine Altersgruppe von 40-65 Jahren, im Normalbereich (ALFAKIH ET AL., 2003).

Die gemessenen endsystolischen und enddiastolischen Volumina beider Ventrikel, sowie die Schlagvolumina und das HMV zeigten ebenfalls positive Tendenzen im Sinne einer Reduktion der Volumina, ohne jedoch im Zeiteffekt statistische Signifikanz zu erreichen. Zwischen den einzelnen Zeitpunkten konnte man eine Reduktion des endsystolischen, des enddiastolischen und des Herz-Minuten-Volumens im linken Ventrikel vor allem zwischen BL und DW beobachten. Auch hier lässt sich eine positive Auswirkung der verbesserten TG-Abschätzung vermuten.

Die Werte der absoluten linksventrikulären myokardialen Muskelmasse und der linksventrikulären Masseindizes reduzierten sich unter cBIS-TG-Einstellung bei den Frauen merklich. Bei den männlichen Probanden zeigte sich ein deutlicher Abfall von BL zu TG, welcher jedoch bis zum FU fast wieder aufgehoben war. Ein statistisch signifikanter Zeiteffekt konnte hierbei nicht erreicht werden. Im Hinblick auf die Referenzbereiche für Frauen und Männer (ALFAKIH ET AL., 2003) zeigte sich, dass sowohl die absolute Muskelmasse als auch die gewichtsadaptierten Werte (LVMI) in beiden Gruppen erhöht waren und somit eine linksventrikuläre Hypertrophie zu Beginn der Untersuchung vorlag. Die im Verlauf aufgetretene Reduktion der Muskelmasse kann am ehesten auf eine verminderte Wandspannung infolge der Verminderung des intravasalen Volumens zurückgeführt werden. Auch bei Normierung auf die Körperoberfläche war der beobachtete Reduktionseffekt erhalten. Da eine LVH bei Dialysepatienten 1.) deutlich öfter auftritt als in der Normalbevölkerung (FAGUGLI et al., 2003) und 2.) ein unabhängiger negativer Prädiktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (LIAO et al., 1995 und FOLEY et al., 1995) darstellt, ist die langfristige cBIS-TG Einstellung bei HD-Patienten eine wichtige Möglichkeit zur Förderung der Regression einer bestehenden LVH und damit der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität.

Bei der Untersuchung der Diameter der Herzhöhlen zeigte sich, dass sich vor allem der Durchmesser des linken Ventrikels sowohl enddiastolisch als auch endsystolisch innerhalb des Untersuchungszeitraumes signifikant reduzierte ($p=0,0045$ und $p=0,0115$).

Des Weiteren ließ sich ebenfalls eine signifikante Reduktion des Durchmessers im linken Vorhof in der Systole (mit einem Zeiteffekt von $p=0,0103$) über den gesamten Beobachtungszeitraum nachweisen.

Die Diameter des rechten Atriums und Ventrikels zeigten dahingegen keine signifikanten Unterschiede, was möglicherweise mit einem geringeren Effekt der Reduktion der Hyperhydratation auf diese Parameter zusammenhängt.

5.9 Ausblick

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Festlegung des Trockengewichts mittels cBIS die linksventrikuläre Masse tendenziell verringert. Gleiches gilt für den mittleren arteriellen Blutdruck, die Herzfrequenz und die benötigte Menge der antihypertensiven Medikation. Um aber statistisch signifikante Unterschiede zu erreichen, war die Power dieser Pilotstudie zu gering und es bedarf weiterer, größerer Outcome-Studien mit entsprechenden Endpunkten und ausreichender statistischer Power. Die vorliegende Studie liefert jedoch wertvolle Grundlagen und Daten um solch größere Untersuchungen zu planen und die Fragestellungen zu präzisieren. Zur endgültigen Beantwortung der aufgestellten Hypothesen wäre eine Multi-Center-Studie unter Einschluss unterschiedlicher Patienten-Ethnizitäten wünschenswert. In der vorliegenden Arbeit konnte jedoch sehr gut belegt werden, dass die Trockengewichtsschätzung mittels cBIS eine hohe intraindividuelle Reproduzierbarkeit aufweist und bezüglich einer Annäherung an einen optimalen Flüssigkeitshaushalt eine deutliche Verbesserung gegenüber der klinischen Schätzung darstellt. Gleichzeitig bietet die Methode aber einen ausreichend hohen Sicherheitsbereich, um intradialytische Symptome der Hypovolämie zu vermeiden.

6 Literaturverzeichnis

1. Agarwal R, Alborzi P, Satyan S, Light RP: Dry-Weight Reduction in Hypertensive Hemodialysis Patients (DRIP). A Randomized, Controlled Trial. *Hypertension* 2009; 53: 500-507
2. Alehagen U, Lindstedt G, Eriksson H, Dahlstrom U: Utility of the aminoterminal fragment of pro-brain natriuretic peptide in plasma for the evaluation of cardiac dysfunction in elderly patients in primary health care. *Clin Chem* 2003; 49: 1337–1346
3. Alfakih K, Plein S, Thiele H, Jones T, Ridgway JP, Sivananthan MU: Normal Human Left and Right Dimensions for MRI as Assesses by Turbo Gradient Echo and Steady-State Free Precission Imaging Sequences. *J Magn Reson Imaging* 2003; 17: 323-329
4. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2009; Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) Köln; www.dimdi.de/static/de/amg/atcddd.htm
5. Annual Data Report 2008; U.S.Renal Data System; www.usrds.org
6. Barachova L: Electrocardiography–left ventricular mass discrepancies in left ventricular hypertrophy: electrocardiography imperfection or beyond perfection? *Journal of Electrocardiology* 2009; 42(6): 593-596
7. Blumberg A, Nelp WB, Hegstrom RM, Scribner BH: Extracellular volume in patients with chronic renal disease treated for hypertension by sodium restriction. *Lancet* 1967; ii: 69-73
8. Cases A, Coll E: Chronic hypotension in the dialysis patient. *J Nephrol.* 2002; 15: 331-335
9. Cataliotti A, Malatino LS, Jougasaki M, Zoccali C, Castellino P, Giaccone G, Bellanuova I, Tripepi R, Seminara G, Parlongo S, Stancanelli B, Bonanno G, Fatuzzo P, Rapisarda F, Belluardo P, Signorelli SS, Heublein DM, Lainchbury JG, Leskinen HK, Bailey KR, Redfield MM, Burnett Jr. JC: Circulating Natriuretic Peptide Concentration in Patients with End-Stage renal Disease: Role of Brain Natriuretic Peptide as a Biomarker for Ventricular Remodeling; *Mayo Clin Proc* 2001; 76(11): 1111-1119
10. Charra B: Dry weight in dialysis: the history of the concept; *Nephrol Dial Transplantation* 1998 a; 13: 1882-1885
11. Charra B; Bergstrom J; Scribner BH: Blood pressure control in dialysis patients: Importance of the lag phenomenon. *Am J Kidney Dis* 1998 b; 32: 720-724
12. Charra B: Fluid balance, dry weight, and blood pressure in dialysis. *Hemodial Int* 2007; 11: 21-31

13. Cheriex EC, Leunissen KML, Janssen JHA, Mooy JMV, Van Hooff JP: Echography of the inferior vena cava is a simple and reliable tool for estimation of 'dry weight' in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4 (6): 563-568
14. Chertow GM, Lowrie EG, Wilmore DW, Gonzalez J, Lew NL, Ling J, Leboff MS, Gottlieb MN, Huang W, Zebrowski B, College J, Lazarus JM: Nutritional Assessment With Bioelectrical Impedance Analysis in Maintenance Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 75-81
15. Chung HM, Kluge R, Schrier RW, Anderson RJ: Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. *Am J Med* 1987; 83: 905-908
16. Cice G, Di Benedetto A, D'Andrea A, D'Isa S, De Gregorio P, Marcelli D, Gatti E, Calabro R: Heart rate as independent prognostic factor for mortality in normotensive hemodialysed patients. *J Nephrol* 2008; 21: 704-712
17. Clerico A, Del Ry S, Gianessi D: Measurement of Cardiac Natriuretic Hormones (Atrial Natriuretic Peptide, Brain Natriuretic Peptide, and Related Peptides) in Clinical Practice: The Need for a New Generation of Immunoassay Methods. *Clinical Chemistry* 2000; 46: 1529-1534
18. Cole KS, Cole RH: Dispersion and Absorption in Dielectrics. I. Alternating Current Characteristics. *J of Chem Phys* 1941; 9: 341-351
19. Daugirdas JT: Dialysis hypotension: A hemodynamic analysis. *Kidney Int.* 1991; 39(2): 233-246
20. Daugirdas JT: *Handbook of Dialysis*; Lippincott Williams; 2007
21. De Lorenzo A, Andreoli A, Matthie J, Withers P: Predicting body cell mass with bioimpedance by using theoretical methods: a technological review. *J Appl Physiol* 1997; 82: 1542-1558
22. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, Rokkedal J, Harris K, Aurup P, Dahlöf B: Prognostic Significance of Left Ventricular Mass Change During Treatment of Hypertension. *JAMA* 2004; 292 (19): 2350-2356
23. De Vries JP, Kouw PM, Van der Meer NJ, Olthof CG, Oe LP, Donker AJ, De Vries PM: Non-invasive monitoring of blood volume during hemodialysis: Its relation with post-dialytic dry weight. *Kidney Int* 1993; 44: 851-854
24. Edelman IS; Leibman J: Anatomy of body water and electrolytes. *Am J of Medicine* 1959 27: 256-277
25. Edwards BS, Zimmermann RS, Schwab TR, Heublein DM, Burnett JC Jr.: Atrial stretch, not pressure, is the principal determinant controlling the acute release of atrial natriuretic factor. *Circ Res* 1988; 62: 191-195
26. Espiner EA, Richards AM, Yandle TG, Nicholls MG: Natriuretic hormones. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24:481–509

27. Fagugli RM, Reboldi G, Quintaliani G, Pasini P, Ciao G, Cicconi B, Pasticci F, Kaufman JM, Buoncristiani U: Short daily hemodialysis: blood pressure control and left ventricular mass reduction in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 371-376
28. Fagugli RM, Pasini P, Quintaliani G, Pasticci F, Ciao G, Cicconi B, Ricciardi D, Santirosi PV, Buoncristiani E, Timio F, Valente F, Buoncristiani U: Association between extracellular water, left ventricular mass and hypertension in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2332-2338
29. Fagugli RM, Palumbo B, Ricciardi D, Pasini P, Santirosi P, Vecchi L, Pasticci F, Palumbo R: Association between Brain Natriuretic Peptide and Extracellular Water in Hemodialysis Patients. *Nephron Clin Pract* 2003; 95: c60-c66
30. Fishbane S, Natke E, Maesaka JK: Role of volume overload in dialysis refractory hypertension. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 257-261
31. Foley RN, Parfrey PS, Hartnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, Barre PE: Clinical and echocardiographic disease in patients starting end stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1992; 47: 186-192
32. Foley RN, Parfrey PS, Hartnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE: The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 2024-2031
33. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (suppl 3): S112-S119
34. Foster KF, Lukaski HC: Whole-body impedance-What does it measure? *Am J Clin Nutr* 1996; 64 (suppl): S388-S396
35. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-1305
36. Grossman W: Cardiac hypertrophy: useful adaption or pathological process? *Am J Med* 1980; 69: 576-584
37. Guidelines Committee 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053
38. Guyton AC, Coleman TG, Young DB, Lohmeier TE, DeClue JW: Salt balance and long-term blood pressure control. *Annu Rev Med* 1980; 31:15-27
39. Guyton AC: *Human Physiology and Mechanisms of Disease*. Philadelphia, Saunders, 1982, 240
40. Hanai T: Theory of dielectric dispersion due to the interfacial polarization and its application to emulsions. *Kolloid Z* 1960; 171: 23-31

41. Hasegawa K, Fujiwara H, Doyama K, Miyamae M, Fujiwara T, Suga S, Mukoyama M, Nakao K, Imura H, Sasayama S: Ventricular expression of brain natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 88: 372-380, 1993
42. Heerspink HJL, Ninomiya T, Zoungas S, De Zeeuw D, Grobbee DE, Jardine MJ, Gallagher M, Roberts MA, Cass A, Neal B, Perkovic V: Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373: 1009-1015
43. Henderson LW: Symptomatic hypotension during hemodialysis. *Kidney International*; 1980; 17: 571-576
44. Hoffer EC, Meador CK, Simpson DC: Correlation of whole-body impedance with total body water volume. *J Appl Physiol* 1969; 27:531-534
45. Hörl MP, Hörl WH: Hemodialysis-associated hypertension: pathophysiology and therapy; *Am J of Kidney Dis*; 2002(39): 227-244
46. Hosoda K, Nakao K, Mukoyama M, Saito Y, Jougasaki M, Shirakami G, Suga S, Ogawa Y, Yasue H, Imura H: Expression of brain natriuretic peptide gene in human heart: production in the ventricle. *Hypertension* 1991; 17: 1152-1155
47. Jaeger JQ, Mehta RL: Assessment of Dry Weight in Hemodialysis: An Overview; *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 392-403
48. Jenin P, Lenoir J, Rouillet C, Thomasset AL, Ducrot H: Determination of body fluid compartments by electrical impedance measurements. *Aviat Space Environ Med* 1975; 46: 152-155
49. Katzarski KS, Charra B, Laurent G, Lopot F, Divino-Filho JC, Nisell J, Bergstrom J: Multifrequency bioimpedance in assessment of dry weight in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(suppl 2): 20-23
50. Katzarski KS, Nisell J, Randmaa I, Danielsson A, Freyschuss U, Bergström J: A critical evaluation of ultrasound measurement of inferior vena cava diameter in assessing dry weight in normotensive and hypertensive hemodialysis patients; *American Journal of Kidney Diseases* 1997; 30(4): 459-465
51. Kenny AJ, Bourne A, Ingram J: Hydrolysis of human and pig brain natriuretic peptides, urodilatin, C-type natriuretic peptide and some C-receptor ligands by endopeptidase-24.11. *Biochem J* 1993; 291: 83-88
52. Kotanko P, Levin NW, Zhu F: Current state of bioimpedance technologies in dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 808-812
53. Kouw PM, Kooman JP, Cheriex EC, Olthof CG, de Vries PM, Leunissen KM: Assessment of postdialysis dry weight: a comparison of techniques. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 98-104

54. Kuhlmann MK, Zhu F, Seibert E, Levin NW: Bioimpedance, dry weight and blood pressure control: new methods and consequences. *Cur Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 543-549
55. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AMWJ, Pichard C: Bioelectrical impedance analysis-Part I: Review of principles and methods. *Clin Nutr* 2004; 23: 1226-1243
56. Lacson E Jr, Lazarus JM: The association between blood pressure and mortality in ESRD: not different from the general population? *Semin Dial.* 2007; 20: 510-517
57. Lee SW, Song JH, Kim GA, Lim HJ und Kim MJ: Plasma brain natriuretic peptide concentration on assessment of hydration status in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(6): 1257-1266
58. Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie 2008; Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL®; Deutsche Hypertonie Gesellschaft; www.hochdruckliga.de/guideline
59. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G: Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) *Kidney Int* 2005; 67: 2089-2100
60. Levin ER, Gardner DG, Samson WK: Natriuretic Peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-328
61. Leypoldt JK, Cheung AK: Evaluating volume status in hemodialysis patients. *Adv Ren Replace Ther* 1998; 5: 64-74
62. Liao Y, Cooper RS, Mensah GA, McGee DL: Left ventricular hypertrophy has a greater impact on survival in women than in men. *Circulation* 1995; 92: 805-810
63. Linssen G, Bakker S, Voors A, Gansevoort R, Hillege H, de Jong P, van Veldhuisen D, Gans R und de Zeeuw D: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is an independent predictor of cardiovascular morbidity and mortality in the general population. *Eur Heart J* 2010; 31: 120-127
64. London GM, Parfrey PS: Cardiac disease in chronic uremia: pathogenesis. *Adv Renal Replace Ther* 1997; 4: 194-211
65. London GM: Cardiovascular Disease in Chronic Renal Failure: Pathophysiologic Aspects. *Seminars in Dialysis* 2003; 2: 85-94
66. Luik AJ, Gladziwa U, Kooman JP, Van Hooff JP, De Leeuw PW, Van Bortel LB, Leunissen KML: Influence of interdialytic weight gain on blood pressure in hemodialysis patients. *Blood Purification* ;1994; 259-266

67. Madsen LH, Ladefoged S, Corell P, Schou M, Hildebrandt PR, Atar D: N-terminal pro barin natriuretic peptide predicts mortality in patients with end-stage renal disease in hemodialysis. *Kidney Int* 2007; 71: 548-554
68. Magga J, Vuolteenaho O, Tokola H, Marttila M, Ruskuaho H: B-Type natriuretic peptide: A myocyte-specific marker for characterizing load-induced alterations in cardiac gene expression. *Ann Med* 1998; 30 (Suppl.1): 39-45
69. Mandelbaum A, Ritz E: Vena cava diameter measurement for estimation of dry weight in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11[Suppl2]: 24-27
70. Matthie J, Zarowitz B, De Lorenzo A, Andreoli A, Katzarski K, Pan G, Withers P: Analytic assessment of the various bioimpedance methods used to estimate body water. *J Appl Physiol* 1998; 84: 1801-1816
71. McCullough PA, Sandberg KR: Sorting out the evidence on natriuretic peptides. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4 (Suppl 4): S13-9
72. McGee S, Abernethy WB III, Simel DL: The rational clinical examination. Is this patient hypovolemic? *JAMA* 1999; 281: 1022-1029
73. Middleton RJ, Parfrey PS, Foley RN: Left Ventricular Hypertrophy in the Renal Patient. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1079-1084
74. Mizuno Y, Yoshimura M, Harada E et al. Plasma levels of A- and B-type natriuretic peptides in patients with hypertrophic cardiomyopathy or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1036-1040
75. Moreno FLL, Hagen AD, Holmen JR, Allan Pryor T, Strickland RD, Castle CH: Evaluation of size and dynamics of the inferior vena cava as an index of right-sided cardiac function. *Am J Cardiol* 1984; 53: 579-585
76. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, Shirakami G, Jougasaki M, Obata K, Yasue H: Brain Natriuretic Peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991; 87(4): 1402-1412
77. Natori H, Tamaki S, Kira S: Ultrasonographic evaluation of ventilatory effect on inferior vena caval configuration. *Am Rev Respir Dis* 1979, 120: 421-427
78. Nyboer J: Workable volume and flow concepts of bio-segments by electrical impedance plethysmography. *TIT J Life Sci* 2 1972: 1-13
79. Organ LW, Bradham GB, Gore DT, Lozier SL: Segmental bioelectrical impedance analysis: theory and application of a new technique. *J Appl Physiol* 1994; 77: 98-112
80. Palmer BF, Henrich WL: Recent Advances in the Prevention and Management of Intradialytic Hypotension. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 8-11

81. Parfrey PS, Harnett JD, Griffiths SM, Gault MH, Barre PE: Congestive heart failure in dialysis patients. *Arch Intern Med*, 1988; 148: 1519-1525
82. Patterson R, Ranganathan C, Engel R, Berkseth R: Measurement of body fluid volume change using multisite impedance measurements. *Med Biol Eng Comput* 1988; 26: 33-37
83. Piccoli A, Rossi B, Pillon L, Bucciante G: A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: The RXc graph. *Kidney Int* 1994; 46: 534-539
84. Piccoli A, Brunnani A, Savia G, Pillon L, Favaro E, Berselli ME, Cavagnini F: Discriminative between Body Fat and Fluid changes in the Obese Adults using Bioimpedance Vector Analysis. *Int J of Obesity* 1998; 22: 97-104
85. Piccoli A: Whole Body-Single Frequency Bioimpedance. *Cardiovascular Disorders in Hemodialysis. Contrib Nephrol. Basel, Karger*, 2005; 149: 150-161
86. Piccoli A, Pastori G, Guizzo M, Rebeschini M, Naso A, Cascone C: Equivalence of information from single versus multiple frequency bioimpedance vector analysis in hemodialysis. *Kidney International* 2005; 67: 301-313
87. Raimann J, Liu L, Tyagi S, Levin NW, Kotanko P: A fresh look at dry weight. *Hem International* 2008; 4: 395-405
88. Reddan DN, Szczech LA, Hasselblad V, Lowrie EG, Lindsay RM, Himmelfarb J, Toto RD, Stivelman J, Winchester JF, Zillman LA, Califf RM, Owen Jr. W: Intradialytic Blood Volume Monitoring in Ambulatory Hemodialysis Patients: A Randomized Trial. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2162-2169
89. Ricci Z, Garisto C, Morelli S, Di Chiara L, Ronco C, Picardo S: Brain natriuretic peptide is removed by continuous veno-venous hemofiltration in pediatric patients. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2009; 9: 33-36
90. Roueff S, Martin E, Chauffert ML, Poli I, Kihal K, Yazbeck F, Abbassi A, Saint-Georges M: Brain natriuretic peptide variation are linked to volume status in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2008; 70: 508-513
91. Sarafidis PA, Li S, Chen SC, Collins AJ, Brown WW, Klag MJ, Bakris GL: Hypertension awareness, treatment, and control in chronic kidney disease. *Am J Med* 2008; 121: 332-340
92. Sarnak MJ, Levey AS, Schollwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW: Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease: A Statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154-2169

93. Schulman T, Heidenheim AP, Kianfar C, Schulman SM, Lindsay RM: Preserving central blood volume: Changes in body fluid compartments during hemodialysis. *ASAIO J* 2001; 47: 615-618
94. Scribner BH: Can antihypertensive medications control BP in hemodialysis patients: yes or no?; *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2599-2601
95. Sheen V, Bhalla V, Tulua-Tata A, Bhalla MA, Weiss D, Chiu A, Abdeen O, Mullaney S, Maisel A: The use of B-type natriuretic peptide to assess volume status in patients with end-stage renal disease. *American Heart Journal* 2007; 153 (2), 244.e1-244.e5
96. Silberberg J, Barre PE, Prichard SS, Sniderman AD: Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1989; 36: 286-290
97. Smith MW, Espiner EA, Yandle TG, Charles CJ, Richards AM: Delayed metabolism of human brain natriuretic peptide reflects resistance to neutral endopeptidase. *J Endocrinol* 2000; 167: 239-246
98. Sommerer C, Beimler J, Schwenger V, Hecke N, Katus HA, Giannitsis E, Zeier M: Cardiac biomarkers and survival in haemodialysis patients. *European Journal of Clinical Investigation* 2007; 37(5): 350-356
99. Sommerer C, Hecke S, Schwenger V, Katus HA, Giannitsis E, Zeier M: Cardiac biomarkers are influenced by dialysis characteristics. *Clinical Nephrology* 2007; 68(6): 392-400
100. Springmann K: Einführung der relativen statistischen Interpretation von Impedanzmessungen mit BodyComp V 8.1 Professional; *MEDI CAL Health Care GmbH* 2007
101. Sudoh T, Kangawa, K., Minamino, N., Matsuo H.: A new natriuretic peptide in porcine brain; *Nature* 1988; 332 (6159): 78-81
102. Suresh M, Farrington K: Natriuretic Peptides and the Dialysis Patient; *Seminars in Dialysis*: 2005; 5: 409-419
103. Tatsuya S, Tsubakihara Y, Fujii M, Imai E: Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66: 1212-1220
104. Tattersall J: Bioimpedance Analysis in Dialysis: State of the Art and What We Can Expect. *Blood Purification* 2009; 27: 70-74
105. Thomasset A: Bioelectrical properties of tissues. *Lyon Medical* 1963; 209: 1325-1352
106. Thomson GE, Waterhouse K, McDonald Jr. HP, Friedman EA: Hemodialysis for chronic renal failure. Clinical observations. *Arch. Int. Medicine* 1967; 120 (2): 153-167
107. van den Kerkhof J, Hermans M, Berrenhout C, Konings C, van der Sande FM, Kooman JP: Reference Values for Multifrequency Bioimpedance Analysis in Dialysis Patients. *Blood Purification* 2004; 22: 301-306

108. van de Pol ACM, Frenken LA, Moret K, Baumgarten R, van der Sand FM, Meerenhout CM, Kooman JP, Leunissen KM: An evaluation of blood volume changes during Ultra-filtration pulses and natriuretic peptides in the assessment of dry weight in hemodialysis patients. *Hem Int* 2007; 11: 51-61
109. van Kraaij DJ; Schuurmans MM, Jansen RW, Hoefnagels WH, Go RI: Use of the Valsalva manoeuvre to identify haemodialysis patients at risk of congestive heart failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1518-1523
110. Wahl HG, Graf S, Renz H, Fassbinder W: Elimination of the cardiac natriuretic peptides B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP by hemodialysis. *Clin Chem* 2004; 50: 1071-1074
111. Wystrychowski G and Levin NW: Dry Weight: Sine Qua Non of Adequate Dialysis. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2007; 14(3): e10-e16
112. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, Ogawa H: Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90: 195-203
113. Zhu F, Sarkar S, Kaitwatcharaichai C, Greenwood R, Ronco C, Levin NW: Methods and Reproducibility of Measurement of Resistivity in the Calf Using Regional Bioimpedance Analysis. *Blood Purif* 2003; 21: 131-136
114. Zhu F, Kuhlmann MK, Sarkar S, Kaitwatcharachai C, Khilnani R, Leonard EF, Greenwood R, Levin NW: Adjustment of dry weight in hemodialysis patients using intradialytic continuous multifrequency bioimpedance of the calf. *Int J Art Org*; 2004, 27: 104-109
115. Zhu F, Leonard EF, Carter M, Levin NW: Continuous Measurement of Calf Resistivity in Hemodialysis Patients using Bioimpedance Analysis. *Proceedings of the 28th IEEE, EMBS Annual International Conference* 2006; 5126-5128
116. Zhu F, Kuhlmann MK, Kotanko P, Seibert E, Leonard EF, Levin NW: A method for the estimation of hydration state during hemodialysis using calf bioimpedance technique. *Physiol Meas* 2008; 29 (6); S503-S516

7 Publikationen und Danksagung

Publikationen

Im Zusammenhang mit der vorliegenden Dissertation sind folgende Publikationen und Posterpräsentationen entstanden:

Calf Bioimpedance-Spectroscopy determined Dry Weight in Hemodialysis Patients

Eric Seibert, Stephan Müller, Johanna Hoock, Gunnar H Heine, Matthias Girndt, Danilo Fliser, Nathan W Levin, Hans Köhler und Martin K Kuhlmann

Posterpräsentation auf der 40. Jahrestagung der Amerikanischen Nephrologischen Gesellschaft (ASN) in San Francisco (USA) am 28.10. 2007

Beeinflussung der linksventrikulären Masse durch die Trockengewichtsbestimmung mittels kontinuierlichem Unterschenkel-EZV-Monitoring bei Hämodialyse-Patienten

Dr. E Seibert; S.G. Müller, Dr. P. Fries, J. Hoock, Dr. O. Kuß, PD Dr. G. H. Heine, Prof. Dr. M Girndt, Prof. Dr. P. Kotanko, Prof. Dr. M. Kuhlmann

und

Kontinuierliches Unterschenkel-EZV-Monitoring zur Trockengewichtsfestlegung bei Dialysepatienten beeinträchtigt die Lebensqualität nicht

Dr. E. Seibert, J. Hoock, S.G. Müller, R. D`Amelio, Dr. M.F. Ong, Prof. Dr. M. Girndt, Prof. Dr. M. Kuhlmann

Posterpräsentationen auf der 1. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) vom 26.-29. September 2009 in Göttingen

Quality of life in HD patients is not impaired by Dry Weight Estimation using continuos calf-ECV-Monitoring

E. Seibert, J. Hoock, S.G. Müller, R. D`Amelio, M.F. Ong, P. Fries, O. Kuß, P. Kotanko, G. H. Heine, M. Girndt, M. Kuhlmann

Posterpräsentation auf der 42. Jahrestagung der Amerikanischen Nephrologischen Gesellschaft (ASN) in San Diego (USA) vom 27.10.-01.11.2009

Danksagung

Im Folgenden möchte ich mich bei all denjenigen Personen bedanken, die am Entstehen dieser Arbeit maßgeblichen Anteil haben.

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. Martin K. Kuhlmann, Chefarzt der Klinik für Innere Medizin-Nephrologie am Vivantes-Klinikum im Friedrichshain in Berlin, für die Bereitstellung und die Möglichkeit der Bearbeitung des Themas. Darüber hinaus danke ich Herrn Univ.-Prof. Dr. Matthias Girndt, Direktor der Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Halle (Saale), und Herrn PD Dr. Gunnar Heine, Oberarzt der Klinik für Innere Medizin IV, Universitätsklinikum Homburg, bei der Durchführung der Sonografieuntersuchungen.

Desweiteren möchte ich mich sehr bei Herrn Doktor Eric Seibert, Assistenzarzt am Universitätsklinikum Halle, Klinik für Innere Medizin II, bedanken, der mich stets bestärkt und ermuntert hat, diese Arbeit durchzuführen und der mich bei allen Fragen und Problemen stets unterstützt und mir Hilfestellung gegeben hat.

Ich danke Herrn Doktor Peter Fries, Oberarzt der Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Homburg, für die Bereitschaft und Hilfe, die erhobenen Kernspintomografiedaten auszuwerten.

Für die technisch-apparative Unterstützung danke ich namentlich Herrn Prof. Dr. Nathan Levin, Medical and Research Director des Renal Research Institute, NY, New York, USA.

Für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse gilt mein Dank Herrn Dr. sc. hum. Oliver Kuß vom Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik des Universitätsklinikums Halle (Saale). Frau Johanna Hock danke ich für die gute Zusammenarbeit bei der Betreuung der gemeinsamen Studienpatienten.

Dem gesamten Patientenkollektiv gilt mein besonderer Dank, die in vielen Messungen stets Geduld und Ausdauer bewiesen haben und ohne die die Studie nicht machbar gewesen wäre. Dankbar bin ich auch dem gesamten Pflegepersonal der Dialyseabteilung aus der Klinik für Innere Medizin IV am Universitätsklinikum Homburg, die mir bei der Vorbereitung und während der Messungen hilfreich waren.

Nicht zuletzt danke ich meinen lieben Eltern, die mich über den gesamten Zeitraum immer wieder bestärkt, mich unterstützt haben und jederzeit hinter mir standen und zuletzt danke ich meiner lieben Frau Regina, die mir stets den Rücken gestärkt, mich aufgebaut und motiviert hat, diese Arbeit fertig zu stellen.

